

Е.Г. Асирян

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

МОНОГРАФИЯ



Витебск, 2018 год

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ



Е.Г. Асирян

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

МОНОГРАФИЯ

Витебск, 2018 год

УДК 616.248-058.86:615.37(035.3)

ББК 57.334.12-5

A 90

Утверждено Научно-техническим Советом университета (протокол № 3
от 27.03.2018)

Рецензенты:

Выхристенко Л.Р., заведующий кафедрой внутренних болезней № 2
УО «ВГМУ», профессор

Парамонова Н.С., заведующий 2-ой кафедрой детских болезней УО
«ГрГМУ», профессор

Асирян, Е.Г.

А 90 Клинико-иммунологическое обоснование применение иммунокорректирующего лечения у детей с бронхиальной астмой. Монография / Е.Г. Асирян. – Витебск: ВГМУ, 2018. – 243 с.

ISBN 978-985-466-231-1

В монографии представлены особенности фенотипа детей с атопической бронхиальной астмой, описан эозинофильный фенотип заболевания, изложены показатели иммунного статуса в зависимости от наличия сопутствующей патологии, возраста пациентов, продолжительности бронхиальной астмы. В монографии изложены методы физиотерапевтического лечения, их сочетание с аутосеротерапией, возможности их применения с целью иммунокоррекции.

Монография предназначена для студентов высших медицинских учреждений образования, интернов, врачей педиатров, аллергологов.

УДК 616.248-058.86:615.37(035.3)
ББК 57.334.12-50

© Асирян Е.Г., 2018

© УО "Витебский государственный
медицинский университет",
2018

ISBN 978-985-466-231-1

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Распространенность бронхиальной астмы.....	13
1.2 Значение клеток иммунной системы в патогенезе бронхиальной астмы.....	14
1.2.1 Роль Т-лимфоцитов.....	14
1.2.2 Функции В-лимфоцитов.....	20
1.2.3 Участие тучных клеток и базофилов.....	22
1.2.4 Механизм действия эозинофилов.....	24
1.3 Общий IgE и специфические антитела класса IgE в сыворотке крови при бронхиальной астме.....	26
1.4 Фенотипы бронхиальной астмы и их значение для выбора терапии.....	28
2.1 Методы лечения бронхиальной астмы.....	30
2.1.1 Фармакотерапия бронхиальной астмы.....	30
2.1.2 Лазеротерапия, как метод физиотерапевтического лечения.....	32
2.1.2.1 Виды лазерного излучения и их проникающая способность.....	33
2.1.2.2 Влияние лазерного излучения на иммунную систему.....	35
2.1.2.3 Чувствительность органов системы иммунитета к лазерному излучению.....	38
2.1.2.4 Лазеротерапия при бронхиальной астме.....	39
2.1.3 Применение крайневысокочастотного излучения в медицине.....	43
2.1.3.1 Реакции иммунной системы на действие крайневысокочастотного излучения.....	44
2.1.3.2 Воздействие волн крайневысокой частоты на органы системы иммунитета.....	46
2.1.3.3 Лечебные эффекты крайневысокочастотной терапии.....	48
2.1.4 Использование ультразвука в медицине с лечебной целью.....	50
2.1.4.1 Механизм действия ультразвука и его влияние на организм.....	50
2.1.4.2 Особенности ультразвукового воздействия на иммунную систему.....	53
2.1.4.3 Изменения, возникающие в иммунокомпетентных органах, под действием ультразвука.....	55

2.1.4.4 Применение ультразвука при бронхолегочной патологии.....	57
2.1.5 Аутосеротерапия, как метод лечения и профилактики бронхиальной астмы.....	59
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
2.1 Общая характеристика исследования.....	64
2.2 Критерии включения и исключения детей из обследования.....	66
2.3 Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	67
2.4 Анализируемые показатели.....	68
2.5 Клинико-анамнестические методы обследования детей с бронхиальной астмой.....	69
2.6 Аллергологическое обследование детей с бронхиальной астмой.....	74
2.6.1 Кожные скарификационные пробы.....	74
2.6.2 Лабораторные методы аллергодиагностики.....	75
2.7 Иммунологические методы исследования.....	76
2.7.1 Фенотипирование клеток.....	76
2.7.2 Определение уровня IgE общего.....	79
2.8 Исследование функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой.....	80
2.9 Применяемые методы лечения.....	80
2.9.1 Магнитолазерная терапия.....	80
2.9.2 Крайневысокочастотная терапия.....	81
2.9.3 Метод лечения детей с бронхиальной астмой с использованием аутосеротерапии и ультразвука.....	82
2.10 Методы статистической обработки данных.....	85
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	89
3.1 Особенности течения беременности и родов, состояния здоровья матерей.....	90
3.2 Роль наследственности в формировании аллергопатологии.....	90
3.3 Характеристика вскармливания детей.....	91
3.4 Анамнез заболевания детей с бронхиальной астмой.....	92
3.5 Данные объективного осмотра, результаты лабораторных и инструментальных исследований.....	93
3.6 Результаты аллергологического обследования.....	96
3.6.1 Уровень общего IgE в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой.....	96
3.6.2 Результаты кожных скарификационных проб у детей с бронхиальной астмой.....	97
ГЛАВА 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	99
4.1 Показатели иммунного статуса детей с атопической бронхи-	

альной астмой.....	99
4.1.1 Фенотип лимфоцитов и базофилов у детей с atopической бронхиальной астмой.....	100
4.1.2 Фенотип эозинофилов у детей с atopической бронхиальной астмой.....	103
4.1.3 Корреляционные взаимоотношения между показателями иммунного статуса у детей с atopической бронхиальной аст- мой.....	106
4.2 Клинико-аллергологическая характеристика эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей.....	108
4.3 Определение специфических IgE антител в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой, корреляционные связи с показате- лями иммунного статуса.....	113
4.4 Показатели иммунного статуса детей с atopической бронхи- альной астмой в различных возрастных группах.....	116
4.5 Показатели иммунного статуса детей с atopической бронхи- альной астмой в зависимости от продолжительности заболева- ния.....	122
4.6 Иммунологические и аллергологические показатели детей при сочетании бронхиальной астмы с другой аллергической патологи- ей.....	126
4.7 Диагностические критерии atopической бронхиальной астмы	130
ГЛАВА 5 ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТОЛАЗЕР- НОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬ- НОЙ АСТМОЙ.....	140
5.1 Динамика клинической картины после магнитолазерной терапии у детей с atopической бронхиальной астмой.....	141
5.2 Динамика результатов инструментальных и лабораторных иссле- дований после использования магнитолазерной терапии у детей с atopической бронхиальной астмой.....	147
ГЛАВА 6 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРАЙНЕ- ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	157
6.1 Динамика клинической картины после крайневысокочастотной терапии у детей с atopической бронхиальной астмой.....	158
6.2 Динамика результатов инструментальных и лабораторных иссле- дований после использования крайневысокочастотной терапии у детей с atopической бронхиальной астмой.....	163
ГЛАВА 7 РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ УЛЬ- ТРАЗВУКА С АУТОСЕРОТЕРАПИЕЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕ- СКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	174

7.1 Изменение иммунологических показателей после аутосеротерапии у детей с atopической бронхиальной астмой.....	174
7.2 Влияние ультразвука на показатели иммунного статуса у детей с atopической бронхиальной астмой.....	178
7.3 Динамика клинической картины после использования ультразвука в сочетании с аутосеротерапией у детей с atopической бронхиальной астмой.....	182
7.4 Изменение результатов инструментальных и лабораторных исследований после использования ультразвука в сочетании с аутосеротерапией у детей с atopической бронхиальной астмой.....	186
ГЛАВА 8 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.....	195
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	201
Список использованных источников.....	208

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБА – атопическая бронхиальная астма
АГ – антиген
АД – атопический дерматит
АР – аллергический ринит
АС – аутосеротерапия
АТ – антитело
АЦ – аденилатциклаза
БА – бронхиальная астма
ВУЗ – высокочастотный ультразвук
ДО – дыхательный объем
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
и-ГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-2,
ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 – интерлейкины, цитокины
ИТ – индекс Тиффно
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН- γ – интерферон- γ
КВЧ-терапия – крайневисокочастотная терапия
КСП – кожные скарификационные пробы
МВЛ – максимальная произвольная вентиляция легких
МОД - минутный объем дыхания
МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ - форсированная объемная скорость при выдохе 25%, 50% и 75% ЖЕЛ
НИЛИ – низкоэнергетическое лазерное излучение
НИ ЭМИ КВЧ – низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайневисокочастоты
НУЗ – низкочастотный ультразвук
ОРИ – острая респираторная инфекция
ОФВ1 - объем форсированного выдоха за первую секунду
ПА – пищевая аллергия
ПАР – псевдоаллергические реакции
ПОСвыд. – предельная объемная скорость выдоха
ПСДВ – показатель скорости дыхательной вентиляции
РОвыд. – резервный объем по выдоху
Ровд. – резервный объем по вдоху
Тх – Т-хелперы
УЗ – ультразвук
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХК – хроническая крапивница
ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЭКГ – электрокардиография
CD – кластер дифференцировки
CTLA-4 – гомолог костимулирующих молекул
H_p – *Helicobacter pylori* (хеликобактер пилори)
HLA II класса
IgA – иммуноглобулин А
IgE – иммуноглобулин Е
IgG – иммуноглобулин G
IgM – иммуноглобулин М
sIgA – секреторный иммуноглобулин А
TGF-β1 – трансформирующего фактора роста β1
TGF-β2 – трансформирующий фактор роста β2
Th1 – Т хелперы 1-го типа
Th2 – Т хелперы 2-го типа
Treg – Т-лимфоциты регуляторные
VEGF – фактора роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма – одно из самых распространенных аллергических заболеваний органов дыхания у детей, рост которого наблюдается во всем мире [269, 297]. В настоящее время около 150 млн человек в Европе и до 1 млрд в мире страдают различными аллергическими заболеваниями. В Европе примерно у 30% населения установлен диагноз риноконъюнктивит, 20% лечится по поводу аллергической астмы, 15% страдают atopическим дерматитом, 8% отмечают различные проявления пищевой аллергии. Следует отметить, что наиболее часто наблюдаются сочетанные формы аллергии, которые включают в себя перечисленные состояния. Европейская академия аллергии и клинической иммунологии прогнозирует рост аллергических заболеваний, считают, что через 15 лет более половины населения Европы будет страдать от той или иной формы аллергии [270, 271, 346].

Уже к 2025 г., учитывая стремительно нарастающую урбанизацию, количество пациентов с БА может увеличиться еще на 100 млн [87, 268]. Ежегодно в мире от этого заболевания умирает около 250 000 человек [304]. Распространенность аллергических заболеваний в РФ находится на уровне от 17,5 до 30% населения в зависимости от региона. В Российской Федерации отмечается высокая смертность от БА – 28,6 случая на 100 000 населения [8, 87, 168, 169].

Среди детского населения распространенность бронхиальной астмы составляет от 4 до 10% [269, 315]. Частота встречаемости заболевания среди детского населения в Республике Беларусь составляет 10-15% [73].

Бронхиальная астма входит в десятку заболеваний, наиболее часто являющихся причиной инвалидности среди взрослых пациентов [367]. Неуклонный рост этого заболевания среди разных возрастных групп населения, а также в детском возрасте, способствует повышению интереса к проблемам детской аллергологии, увеличению количества исследований и публикаций по данному вопросу [115].

Бронхиальная астма – это хроническое заболевание органов, в клинической картине которого наблюдается обструкция бронхов, приступы удушья. Воспаление является основой этой патологии, однако при аллергической (атопической) астме – это аллергическое воспаление, а при неспецифической – неоднородный синдром гиперреактивности часто с непродуктивным воспалением. В совокупности можно отметить, что бронхиальная астма – это синдром гиперчувствительности и гиперреактивности на аллергены и неспецифические агенты, раздражители [103]. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит нарушение функции иммунной системы, развивающееся вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа.

В настоящее время в литературе представлено большое количество разнообразной информации о значении Т-лимфоцитов в патогенезе бронхиальной астмы, полученные результаты используются в практическом здравоохранении. Основное место в развитии этого заболевания по-прежнему отводят дисбалансу в системе Т-лимфоцитов с преобладанием Th2-хелперного ответа над Th1. У пациентов с аллергической бронхиальной астмой CD4⁺ клетки секретируют IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, имеющих большое значение в прогрессировании этого заболевания. Эти интерлейкины способствуют росту, дифференцировке и привлечению эозинофилов, базофилов, тучных клеток, повышают продукцию IgE В-лимфоцитами [137, 386]. В-лимфоциты имеют большое значение в развитии аллергической бронхиальной астмы. Эти клетки были обнаружены вблизи крупных дыхательных путей через 24 часа после контакта с аллергеном. Полагают, что В-лимфоциты могут спровоцировать астматический ответ без действия Т-лимфоцитов и без значительного участия IgE [211].

В тоже время установлено, что в патогенезе бронхиальной астмы играют роль не только Т- и В-лимфоциты. Исследования последних лет позволили получить новые данные о значении базофилов в иммунной защите, а также продемонстрировали значение этих клеток в патогенезе аллергических заболеваний [249]. Однако ряд представленных данных имеют противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения.

Роль эозинофилов в развитии аллергических заболеваний известна давно, однако определение уровня этих клеток неспецифично для бронхиальной астмы [40]. Согласно литературным данным, фенотипе этих клеток имеет определенные особенности при аллергических заболеваниях, в частности при бронхиальной астме. В тоже время информации об уровне эозинофилов, несущих различные рецепторы на своей поверхности, также их динамике в зависимости от течения заболевания, возраста пациентов, используемой терапии на сегодняшний день недостаточно.

Изучение процессов, которые наблюдаются на молекулярном и клеточном уровне в патогенезе бронхиальной астмы, является основой диагностики и лечения пациентов. Перспективные направления научных исследований способствуют развитию персонализированного подхода в медицине [138].

Наряду с изучением механизмов, определяющих естественное течение аллергических заболеваний, следует учитывать особенности иммунной системы в детском возрасте, их влияние на показатели иммунного статуса [115]. Под постоянным влиянием разнообразных экзогенных факторов происходит формирование иммунной системы ребенка в течение нескольких лет [146]. Информация об особенностях иммунного статуса, как здорового ребенка, так и при различных заболева-

ниях, особенно, таких как бронхиальная астма, в патогенезе которого лежат различные иммунологические нарушения, является важной и необходимой для адекватной диагностики, лечения и профилактики.

В настоящее время достигнуты существенные успехи в терапии бронхиальной астмы, однако, ряд вопросов сохраняют свою актуальность. Продолжаются поиски различных способов повышения эффективности терапии, что особенно важно и необходимо в детском возрасте. В практической деятельности большое внимание обращают на фармакотерапевтическое лечение. Лекарственные средства, широко используемые при бронхиальной астме в настоящее время, купируют приступ, способствуют стабилизации состояния, однако не приводят к полному выздоровлению. Высокая стоимость лекарственной терапии, необходимость ее длительного применения, развитие побочных эффектов, наблюдающаяся в ряде случаев безуспешность в достижении контроля над бронхиальной астмой являются недостатками медикаментозного лечения [21, 30, 173, 318, 356]. Экономические затраты стран Евросоюза на борьбу с этим заболеванием составляют 17,7 млрд евро, финансирование в США насчитывает около 18 млрд долларов ежегодно [49, 401]. Учитывая имеющиеся данные, использование только лекарственных средств является недостаточным для лечения и реабилитации детей, страдающих этим заболеванием [162].

Известно, что физиотерапевтические методы улучшают качество жизни, уменьшают симптомы заболевания, их использование в ряде случаев дает возможность отказаться от использования лекарственных средств [124, 218]. Значительная эффективность физиотерапевтических методов при аллергических заболеваниях подтверждается положительной динамикой клинической картины заболевания, результатами лабораторных и инструментальных исследований [53, 58, 90, 153]. Согласно литературным данным, физические факторы способны изменять иммунологическую реактивность путем прямого воздействия на лимфоидную ткань или опосредованно через нервную и эндокринную систему [102, 153].

Имеются данные о клинико-иммунологической эффективности немедикаментозных методов при бронхиальной астме [67, 162]. В настоящее время главным недостатком физиотерапевтических методов лечения является отсутствие адекватного обоснования доз, времени и места воздействия, имеются расхождения между различными клиническими рекомендациями [312]. Практически не отработаны вопросы эффективности воздействия физических факторов на иммунный ответ в условиях патологии, что вызывает трудности в определении показаний к их применению [122]. Использование иммунологических методов позволит научно обосновать использование физиотерапевтических методов и аутосеротерапии у детей с атопической бронхиальной астмой.

Разработка способов динамического контроля с использованием аллергологических и иммунологических методов позволит адекватно оценивать эффективность разработанных вариантов лечения и профилактики заболевания. Применение полученных результатов позволит индивидуализировать подход к терапии пациентов, страдающих этой патологией, позволит сократить объем используемых лекарственных средств, улучшит качество жизни и повысит контроль над заболеванием.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность бронхиальной астмы

Бронхиальная астма занимает ведущее место среди хронических заболеваний органов дыхания, которое развивается вследствие взаимодействия различных клеток и медиаторов воспаления, а также факторов внешней среды [89, 98, 267, 268]. Воспаление является основой этого заболевания, однако при аллергической (атопической) астме – это аллергическое воспаление, а при неспецифической – неоднородный синдром гиперреактивности часто с непродуктивным воспалением [1, 103]. Хроническое воспаление обуславливает возникновение повторяющихся приступов обструкции бронхов, обратимых спонтанно либо в результате лечения [148, 150, 360, 401].

На протяжении последних десятилетий во всем мире отмечается рост аллергических заболеваний у детей. Распространение бронхиальной астмы растет как в нашей стране, так и за ее пределами [133, 268]. Заболеваемость БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [43, 269, 404]. Бронхиальная астма – одно из самых распространенных аллергических заболеваний органов дыхания у детей во всем мире [297]. Более 300 млн. человек в разных странах страдают этой патологией [271].

Около 5 миллионов детей в США страдает этой патологией, что составляет 6,0-7,5% [404]. Во Франции среди детского населения, достигших десятилетнего возраста, частота встречаемости БА более 10% [231]. Частота встречаемости заболевания среди детского населения в Республике Беларусь составляет 10-15% [73]. К 2025 году, учитывая стремительно нарастающую урбанизацию, количество пациентов с БА может увеличиться еще на 100 млн [87]. Каждый год в мире от бронхиальной астмы умирает около 250 000 человек. В Российской Федерации отмечается высокая смертность от БА – 28,6 случая на 100 000 населения [8, 87, 169].

Эта патология входит в десятку заболеваний, наиболее часто являющихся причиной инвалидности среди взрослых пациентов [366]. По данным Российской ассоциации аллергологов и иммунологов, в настоящее время наблюдается неуклонная тенденция роста числа пациентов с бронхиальной астмой. Это способствует повышению интереса к проблемам детской аллергологии, увеличению количества исследований и публикаций по данной проблеме [115].

1.2 Значение клеток иммунной системы в патогенезе бронхиальной астмы

Морфологической основой гиперреактивности бронхального дерева у пациентов с бронхиальной астмой является хроническое аллергическое воспаление, в котором участвует иммунная система [89, 98]. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежат нарушения функции иммунитета, которые развиваются вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа [1, 2].

1.2.1 Роль Т-лимфоцитов

Дисбаланс в системе Т-лимфоцитов хелперов

Установлено, что в патогенезе БА имеет место дисбаланс в системе Т-хелперов, при этом наблюдается преобладание Т-хелперов 2-го типа и относительное снижение активности Т-хелперов 1-го типа [137, 183, 222].

Вариант иммунного ответа обуславливают генетические особенности иммунологических реакций организма. Молекулярные механизмы Th2-хелперного ответа связаны с различным уровнем транскрипции генов цитокинов, который обуславливает продукцию определенных цитокинов. Регулирование ответа обеспечивает взаимодействие между структурой хроматина, факторами транскрипции и генной активацией [137, 337, 364].

У здоровых людей преобладает генерация Th1-лимфоцитов, которая продуцирует преимущественно гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12, лимфотоксин. Гамма-интерферон, индуцирует дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибирует формирование Th2 клеток [150, 404]. У большинства пациентов с бронхиальной астмой хроническое воспаление дыхательных путей может быть связано с Th-2-лимфоцитами, которые продуцируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-33 [234, 374]. Эти цитокины отвечают за формирование гуморального иммунного ответа, в том числе, за продукцию IgE [196, 254].

Одним из основных цитокинов аллергического воспаления является ИЛ-4 [397]. Образуюсь на первых этапах аллергического воспаления, этот цитокин соединяется со своим рецептором на поверхности В-клеток. ИЛ-4 играет ключевую роль в переключении синтеза IgG на IgE В-клетками. Как известно, IgE служит основным иммунологическим маркером атопии [103, 354].

Неравномерный апоптоз Th1 и Th2 эффекторных клеток наблюдается у атопических пациентов. При этом происходит преимущественное

удаление циркулирующих клеток памяти и эффекторных Th1-лимфоцитов, особенно высоко экспрессирующих интерферон- γ и сохранение долгоживущих Th2 клеток [288]. Установлено, что Th2-лимфоциты могут индуцировать эозинофильную инфильтрацию в кожу в отсутствие антигенспецифического IgE [402].

Присоединение инфекционного поражения у пациентов с бронхиальной астмой способствует формированию иммунных процессов в бронхах, характерных для Th1-зависимой патологии [178, 191]. Установлено, что респираторно-синцитиальная инфекция, при наличии сенсибилизации к аллергену, усиливает Th1-ответ, сдвигая общий Th1/Th2-баланс в его сторону [49, 220, 365, 388].

Установлено, что Th1-лимфоциты, продуцирующие IL-2 и интерферон- γ , активируют макрофаги, участвуют в клеточном иммунном ответе, а также защите организма против внутриклеточных микроорганизмов и вирусов [398].

Изучение механизмов бронхиальной астмы, по средствам которых иммунная система индуцирует и контролирует аллергическое воспаление, необходимо для разработки новых вариантов лечения и реабилитации пациентов с этим заболеванием [389].

Т-лимфоциты

В периферической крови в норме у человека Т-лимфоциты составляют 60% (50-75%) всех лимфоцитов. Эти клетки различаются по своим функциям, в тимусе они делятся на две субпопуляции «наивных» клеток (T0) с основными маркерами: CD3⁺CD4⁺ хелперы и CD3⁺CD8⁺ супрессоры/цитотоксические. CD3 несут все зрелые Т-лимфоциты [103].

Т-хелперы

В периферической крови выявляется от 34% до 45% лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD4⁺ [40, 223]. CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты являются иммунорегуляторными клетками [281, 421]. Соотношение этих клеток в организме определяет силу иммунного ответа. Молекула CD4⁺ является трансмембранным гликопротеином, относится к адгезивным молекулам. CD4⁺ рецептор принимает участие в распознавании аутологичных молекул главного комплекса гистосовместимости. При кооперации Т-лимфоцитов и антиген-представляющих клеток при антигенном распознавании этот рецептор участвует в механизмах передачи сигнала внутрь лимфоцита [103, 404]. Т-хелперы помогают В-клеткам превращаться в антителопродуцирующую плазматическую клетку, CD8⁺ лимфоцитам – в зрелую цитотоксическую Т-клетку, а также участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа совместно с макрофагами [40].

Согласно последним данным, CD8⁺ Т-лимфоциты оказывают влияния на CD4⁺ Т-лимфоциты, что приводит к изменению их функции при

развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Активированный $CD8^+$ Т-лимфоцит регулирует $CD4^+$ Т-иммунный ответ по механизму обратной связи [223, 341, 421].

Большинство Т-хелперов погибает после встречи с антигеном, выполнив свою секреторную функцию. В тоже время часть клеток не утрачивает способность отвечать на антигены в течение всей жизни хо-зяина. Эти клетки становятся клетками памяти [137].

Центральное звено в развитии аллергической иммунной реакции, развивающейся при бронхиальной астме, принадлежит Т-лимфоцитам, которые отвечают на антигенную стимуляцию активацией, пролиферацией и синтезом цитокинов [11, 232, 304].

Известно, что у пациентов с аллергической бронхиальной астмой $CD4^+$ клетки в основном секретируют IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые имеют большое значение в прогрессировании этого заболевания. Эти интерлейкины способствуют росту, дифференцировке и привлечению эозинофилов, базофилов, тучных клеток, а также продукции В-лимфоцитами IgE [386].

При обострении атопической БА наблюдается увеличение относительного содержания Т-хелперов при одновременном значительном снижении абсолютного и относительного количества Т-цитотоксических клеток. Это приводит к двукратному увеличению коэффициента $CD4^+/CD8^+$ по сравнению с пациентами в стадию ремиссии и с участниками контрольной группы [3].

При смешанной БА в стадию ремиссии выявлено значительное снижение абсолютного и относительного числа Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), тогда как относительное количество Т-цитотоксических ($CD3^+CD8^+$) лимфоцитов резко увеличилось. При этом происходило снижение соотношения $CD4^+/CD8^+$ более чем в 2 раза, что является подтверждением дисбаланса клеток иммунной системы с истощением функциональных резервов Т-хелперов [114].

У пациентов с БА установлено статистически значимое снижение, как в утреннее, так и в вечернее время Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-лимфоцитов хелперов ($CD4^+$), соотношения $CD4^+/CD8^+$. В вечерние часы происходило увеличение общего количества лимфоцитов у пациентов этой группы [116]. Достоверное повышение количества активированных Т- и В-лимфоцитов ($CD25^+/CD45^+$), Т-лимфоцитов ($CD3^+/CD45^+$), Т-хелперов ($CD4^+/CD3^+/CD45^+$) по сравнению с группой сравнения обнаружено у детей с БА. При обострении БА наблюдался нарастающий лимфоцитоз, с одновременным снижением количества $CD3^+/CD45^+$ клеток за счет уровня $CD4^+/CD45^+$ лимфоцитов [120, 411].

Установлено, что Т-хелперы инфильтрируют дыхательные пути у пациентов с БА. В ответ на определенные воздействия $CD4^+$ Т-клетки

способны быстро клонироваться, а также воздействовать на другие клетки, активизируя выброс цитокинов [120, 222, 403].

Совместное культивирование CD4⁺ Т-клеток с бронхиальными фибробластами способствует значительному увеличению Th17 клеток. При этом наблюдается повышение синтеза ИЛ-17 и ИЛ-22, а также увеличение уровня ИЛ-6, ИЛ-1β, TGF-β и IL-23 в фибробластах. Данные особенности достоверно выше у пациентов с бронхиальной астмой, чем в контрольной группе. Таким образом, одну из ведущих ролей в регуляции воспалительной реакции при астме может играть клеточное взаимодействие между Т-клетками и фибробластами [226, 349].

Помимо этих клеток за продукцию интерлейкинов семейства ИЛ-17 отвечают γδТ-клетки, цитотоксические Т-клетки, инвариантные НК Т-клетки, NK-клетки и врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3s) [294, 328].

Регуляторные Т-лимфоциты

В середине 90-х годов XX века были открыты регуляторные Т-клетки (Treg). Изучение клеток этого типа сохраняется и в настоящее время. Трудности в лабораторном определении Treg обусловлены отсутствием достаточного количества исследований в этой области [376, 377]. Данная популяция клеток несет на своей поверхности CD4⁺ рецептор, и распознает антигены в комплексе с молекулами HLA II класса. Мембранными маркерами этих клеток являются молекулы CD25⁺ (α-цепь рецептора IL-2) и CTLA-4 (гомолог костимулирующих молекул), который обеспечивает передачу в клетку супрессорного сигнала [377]. CD25⁺ рецептор является трансмембранным протеином, может временно определяться на различных активированных CD4⁺Т-лимфоцитах. Интенсивность экспрессии этого рецептора значительно выше на Treg, чем в других субпопуляциях Т-лимфоцитов [111, 307]. Экспрессия этого рецептора отражает способность к пролиферации и дифференцировке лимфоцитов. CD25⁺ рецептор относится к «ранним» маркерам активации лимфоцитов [111]. Свое действие CD4⁺CD25⁺ лимфоциты способны оказывать как через растворимые факторы, так и посредством контакт-зависимого механизма [256].

Однако в настоящее время наиболее специфическим маркером популяции Treg является внутриклеточный транскрипционный фактор FoxP3 [260]. T-reg с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ чаще выявляются в слизистых оболочках, регулирует переключение синтеза В-клетками IgM на IgA, функции T_H1 и T_H2 [103]. FoxP3 является внутриклеточным белком, что объясняет сложности в его определении [320].

В настоящее время выделяют естественные (натуральные) и индуцибельные (адаптивные) Treg клетки. Натуральные регуляторные (NTreg), имеющие фенотип CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, составляют 1–5% пери-

ферических CD4⁺T-клеток. Этот тип клеток подавляет аутоиммунный T-клеточный ответ, путем инактивации аутоагрессивных T-лимфоцитов [376]. NTreg образуются в тимусе под влиянием IL-2 вне зависимости от антигенного воздействия на организм [229].

Антиген-специфические адаптивные (индуцибельные) iTreg образуются в периферических тканях в присутствии аллергена в окружающей среде. Эта субпопуляция Treg секретирует IL-10, продуцирует TGF- β , которые ингибируют регуляторную функцию Th2 [103, 397]. Установлено, что IL-10 и TGF- β может модулировать экспрессию FOXP3, оказывая влияние на уровень мРНК [190].

При персистирующей антигенной стимуляции воздушноносных путей может происходить повышение экспрессии FoxP3 за счет ответного механизма обратной связи. Это способствует последующему увеличению количества «адаптивных» T-reg у пациентов с более тяжелым течением аллергического процесса [316].

Синтез продукта экспрессии FoxP3 гена – белка «скурфина» ассоциирован с супрессией иммунного ответа [103]. Помимо этого супрессивное действие Treg, несущие на своей поверхности CD4⁺CD25⁺, реализуют за счет действия внутриклеточных перфоринов и гранзимов [111].

У пациентов с БА, обусловленной сенсибилизацией аллергеном таракана, установлено обратное развитие симптомов заболевания при внутривенном введении обоих типов регуляторных клеток (NTreg и iTreg). Следует отметить, что эффект iTreg зависел от высокого уровня TGF- β , IL-10, IFN- γ . В легких наблюдалась дифференцировка NTreg в iTreg (экспрессирующие IL-10) [335].

В настоящее время в механизмах формирования и регуляции иммунного ответа при различной патологии Treg принадлежит основная роль. Эти клетки играют существенную роль в патогенезе аллергических заболеваний, однако, имеющиеся данные в ряде случаев противоречивы [129]. Изменение количества и функции Treg способствуют развитию иммунных нарушений [190]. При воспалительных процессах любой этиологии количество CD4⁺CD25⁺T-клеток может повышаться [111].

CD4⁺CD25⁺T-клетки участвуют в поддержании баланса среди лимфоидных клеток, препятствуют избыточной активации иммунной системы. Установлено, что при дефиците Treg или при их функциональной недостаточности возможно развитие дисбаланса между Th2-клетками и Treg, что меняет представление о ведущей патогенетической роли дисбаланса Th1- и Th2-клеток при аллергии [111, 411].

Снижение Treg наблюдается в раннем постнатальном периоде у детей с гиперчувствительностью к лактальбумину, нормализация коли-

чества этих клеток происходит при отсутствии гиперчувствительности [302].

В то же время имеется ряд данных о повышении уровня Treg при аллергических заболеваниях, однако их супрессорная активность при этом снижается [403]. При сравнении уровня Treg ($CD4^+CD25^{hi}$, экспрессия FOXP3) в группах детей с различными проявлениями аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит) между собой достоверных отличий не было установлено. Однако, при сопоставлении данных процентного содержания Treg в группе детей с аллергией с группой здоровых пациентов установлено статистически значимое увеличение этого показателя при наличии аллергической патологии [129].

При бронхиальной астме легкой степени тяжести наблюдается статистически значимое снижение $CD4^+CD25^{high}$ по сравнению со здоровыми лицами. При тяжелом течении заболевания установлено повышение $CD4^+CD25^{high}$ по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания [139].

Увеличение экспрессии FoxP3 у пациентов с тяжелой формой БА по сравнению с легкой связывают с особенностями терапии более тяжелых форм заболевания [139, 376].

В тоже время установлено, что при проведении терапии ингаляционными глюкокортикостероидами высокая эффективность обусловлена снижением абсолютного количества лимфоцитов. Достоверных изменений в относительном количестве Т-хелперов и Т-reg клеток у пациентов, принимавших разные дозы препаратов этой группы и имеющие различные эффекты от проводимой терапии, не установлено [26].

Согласно данным полученным Shi с соавт. при обострении атопической бронхиальной астме происходит увеличение количества Т-регуляторных, в тоже время не происходит рост их активности [372].

Увеличение Treg лимфоцитов наблюдалось при атопической бронхиальной астмой в сравнении с пациентами с неаллергической формой заболевания. При этом также установлен сдвиг в сторону ИЛ-17 при неаллергической БА, что способствовало участию нейтрофилов в воспалении и снижению функциональной активности Treg [285].

Согласно результатам других исследований, при обострении БА наблюдается снижение относительного и абсолютного количества естественных регуляторных Т-клеток ($CD4^+CD25^{hi}$) и повышение относительного и абсолютного количества активированных клеток ($CD25^+$). Одновременно наблюдается повышение концентрации ИЛ-4 и снижение концентрации IFN- γ , а также соотношения IFN- γ /ИЛ-4. В период ремиссии БА наблюдается снижение процентного содержания $CD4^+CD25^{hi}$ -клеток по сравнению с практически здоровыми, при этом концентраций

IL-4 увеличивается, а IFN- γ снижается, соотношение IFN- γ /IL-4 также имеет тенденцию к снижению [114].

Однако в других исследованиях установлено, что повышение содержания Treg статистически значимо только в период ремиссии и достоверно во время обострения аллергического процесса. Уровни Treg как в приступном, так и межприступном периодах не различались по абсолютному содержанию Treg, а также по уровню экспрессии гена FOXP3. В норме с возрастом содержание Treg постепенно снижается, тогда как при аллергии наблюдается лишь начальный этап этого снижения (до 6 лет), который в дальнейшем остается незавершенным [129].

У пациентов с БА установлено снижение продукции IL-10 Т-клетками у пациентов с БА [26].

Установлено, что T-reg играют роль в сохранении гомеостаза легочного иммунитета, способны обеспечивать иммунологическую толерантность в респираторном тракте [137]. T-reg подавляют Th-лимфоциты, тормозят активность В-лимфоцитов, что способствует угнетению синтеза провоспалительных цитокинов и нарушает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [139, 372]. При введении антигеноспецифических CD4⁺CD25⁺ Т-регуляторных клеток, экспрессирующих IL-10, происходило угасание симптомов острой аллергической воспалительной реакции, гиперреактивности, замедлялось ремоделирование бронхов [305].

1.2.2 Функции В-лимфоцитов

Функции, характерные для В-лимфоцитов, заключаются в способности дифференцироваться в плазматические клетки и продуцировать антитела. Кроме того, эти клетки играют роль антигенпредставляющих [40, 212]. Рецептор CD19 на своей поверхности имеют пре-В и В-клетки [103]. Для выработки антител в ответ на антигены на В-лимфоцитах обязательна экспрессия молекулярных рецепторов CD19⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD25⁺ [103, 118]. В тоже время, на поверхности В-лимфоцитов имеются рецепторы для распознавания антигенов, подобно клеточному рецептору на поверхности Т-лимфоцитов. 7-23% лимфоцитов периферической крови несут на своей поверхности CD19 и CD22 рецепторы [199].

При обострении atopической бронхиальной астмы наблюдается повышение уровня В-лимфоцитов, свидетельствующее об активизации В-клеточного звена иммунной системы [52].

CD23 (Fc ϵ RII-рецептор) – это мембранный гликопротеин, являющийся низкоаффинным рецептором для IgE. Fc ϵ RIIA рецептор имеется на субпопуляции В-клеток, а Fc ϵ RIIB – на моноцитах, эозинофилах и других В-клетках [103]. Известно, что ИЛ-4 усиливает экспрессию

цепторов. Соединение IgE с FcεRII-рецептором способствует активации многих эффекторных клеток [14]. CD21 рецептор для комплемента, представленный на Т-клетках, дендритных клетках и В-лимфоцитах служит естественным лигандом CD23 [117, 168].

Усиление экспрессии CD23 рецепторов на зрелых В-клетках в легких, бронхиальных лимфатических узлах и селезенке установлено при астматическом фенотипе, который характеризуется эозинофильным воспалением, гиперреактивностью дыхательных путей, гиперсекрецией слизи и увеличением секреции Th2 цитокинов. Увеличение количества В-клеток связывают с увеличением образования специфических антител к определенным аллергенам у таких пациентов [205].

Установлено, что Т-лимфоциты и В-лимфоциты являются основными клетками в развитии аллергической бронхиальной астмы. В-лимфоциты были обнаружены вблизи крупных дыхательных путей через 24 часа после контакта с аллергеном [289]. На основании имеющихся данных, можно предположить, что В-лимфоциты способны спровоцировать астматический ответ без действия Т-лимфоцитов и без значительного участия IgE [211]. В ходе исследования выявлено, что благодаря выделению цитокинов и взаимодействию с Т-лимфоцитами, эти клетки могут влиять на развитие и поддержание фиброза стенки дыхательных путей [212].

В-клетки принимают активное участие в формировании иммунного ответа на ингаляционные аллергены, особенно при его низких концентрациях, при этом наблюдается рост аллерген-специфических Т-клеток [280].

При проведении специфической алерговакцинации у детей с бронхиальной астмой установлено повышение уровня В-лимфоцитов в периферической крови, увеличение экспрессии низкоаффинного рецептора к IgE, CD23 (FcεRII), и рецепторов к IL-4, IL-5, IL-10. Выявлено снижение экспрессии рецептора к IL-2 за счет высокоаффинной субъединицы CD122 [36].

У пациентов с atopической бронхиальной астмой под влиянием γ-ИНФ наблюдалось снижение активации В-клеточного звена иммунной системы за счет усиления апоптоза В-лимфоцитов (CD20⁺) и активированных В-лимфоцитов (CD23⁺) [45].

Фенотип лимфоцитов при латентной сенсibilизации характеризуется активацией В-системы иммунитета. Это подтверждается ростом экспрессии CD23, CD54-молекул на лимфоцитах, а также ингибированием функций иммунокомпетентных клеток путем стимуляции их апоптоза, о чем свидетельствует увеличение доли CD95⁺ клеток [109].

Известно, что В-лимфоциты могут усугублять симптомы астмы путем продуцирования IgE, однако, установлено, что эти клетки также

способны выполнять защитную функцию при формировании ответа организма на грибковые аллергены [212].

Увеличение общей доли В-лимфоцитов ($CD20^+$), свидетельствующей о потенциальной готовности В-клеток к их активации с последующей выработкой IgE, наблюдается у пациентов в ремиссию поллиноза [109].

Заключение

В настоящее время в литературе представлено большое количество разнообразной информации о значении Т-лимфоцитов в патогенезе бронхиальной астмы, ряд научных данных применяется в практическом здравоохранении. Однако сохраняется представление о ведущей роли дисбаланса в системе Т-лимфоцитов с преобладанием Th2-хелперного ответа над Th1 в патогенезе бронхиальной астмы. Следует отметить, что имеющиеся данные о новых звеньях патогенеза заболевания в ряде случаев достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Так, роль и функции T-reg, а также их значение в аллергическом процессе изучаются и появляются все новые данные, расширяющие знания о данном типе клеток и их роли в развитии аллергопатологии. Имеющиеся данные о динамике В-лимфоцитов, несущих на своей поверхности $CD23^+$ рецептор, недостаточны для того, чтобы использовать этот показатель для оценки эффективности терапии или диагностики заболевания. Установление механизмов развития бронхиальной астмы будет способствовать улучшению выявления этой патологии, разработке новых вариантов патогенетического лечения, способов реабилитации пациентов, страдающих этой патологией.

1.2.3 Участие тучных клеток и базофилов

Данные последних лет расширили представления о роли базофилов в иммунной защите и показали значение этой популяции клеток в патогенезе аллергических заболеваний [207]. Тучным клеткам и базофилам принадлежит центральная роль в патогенезе всех форм крапивницы.

На поверхности базофилов имеется от 6000 до 60000 высокоаффинных Fcε-рецепторов, связывающих IgE. Гранулы базофилов содержат большое количество медиаторов аллергии (гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, факторы хемотаксиса, гепарин) [180]. Медиаторы выделяются при дегрануляции базофилов, возникающей после взаимодействия связанного базофилом антитела класса IgE с соответствующим аллергеном. Базофилы могут выделять IL-4, IL-5, IL-6 другие цитокины, которые принимают участие в патогенезе бронхиальной астмы [137].

Установлено, что на базофилах, также как на Т-клетках и клетках Лангерганса кожи человека, расположен FcεRI рецептор. Этот рецептор является высокоаффинным рецептором для IgE. Участок связывания IgE с FcεRI-рецептором расположен в Cε2- и частично в Cε3-доменах тяжелой цепи. Высокоаффинный рецептор FcεRI для IgE состоит из α-, β- и двух γ-цепей, при этом только α-цепь связывает IgE. β- и γ-цепи принимают участие в передаче сигнала при связывании IgE с аллергеном, что приводит в итоге к высвобождению медиаторов [412].

Повышение IgE в сыворотке крови приводит к его связыванию с высокоаффинным рецептором на базофилах. Комплекс аллерген-специфический иммуноглобулин–рецептор к IgE запускает каскад активации базофилов, который способствует дегрануляции клеток с высвобождением медиаторов аллергического воспаления [134, 356].

В ответ на соединение антигена с двумя молекулами IgE на поверхности тучной клетки или при неспецифическом воздействии на тучную клетку она секретирует IL-4, IL-5 и IL-13, определяя иммунный ответ по Th2 типу [356]. Установлено, что тучные клетки могут потенциально вызывать ремоделирование бронхов непосредственно через собственные эффекты или косвенно через эозинофилы и Т-лимфоциты [137]. Этому способствуют медиаторы этих клеток, триптаза, гистамин, TNF, способствуют ремоделированию бронхов. В тоже время, тучные клетки играют роль и в повышенном ангиогенезе бронхов при ремоделировании [332, 333].

Известно, что дегрануляция базофилов сопровождается появлением активационных молекул – CD203c и CD63 [207]. Высокую экспрессию CD203c, по данным литературы, считают косвенным признаком аутоиммунного ответа при некоторых формах хронической крапивницы [134, 236].

Базофилы и тучные клетки составляют 0,5 % всех клеток бронхиального лаважа (1-7 x 10⁶ на 1 г ткани), имеют 50-300 тыс. рецепторов для IgG4, IgE I типа, для медиаторов (H2-гистаминовые, адрено- и холиноэргические и др.). Они являются важным источником медиаторов гиперчувствительности немедленного типа и цитокинов, которые выделяются местно в процессе дегрануляции [149]. Установлено, что количество базофилов в мокроте повышено как при atopической бронхиальной астме, так и при неатопической, однако наиболее высокий уровень установлен у пациентов с эозинофильным фенотипом [391].

У пациентов с БА зарегистрирована инфильтрация гладкой мускулатуры дыхательных путей тучными клетками [284, 330]. При проведении эндобронхиальной биопсии установлено увеличение хиама-положительных тучных клеток. Это может быть связано с повышением количества сосудов, а также с увеличением количества клеток, экспрессирующих проангиогенные цитокины (фактор роста эндотелия сосу-

дов). Под воздействием аллергена установлена значительная инфильтрация слизистой дыхательных путей тучными клетками, имеющими фенотип $c\text{-kit}^+CD123^+Fc\epsilon R1^+$. Наличие этих клеток может отражать аллергический фенотип [374]. Установлено, что при увеличении уровня базофилов в легких, промывных водах бронхов, наблюдалось снижение уровня этих клеток в крови [284].

Общепризнанным маркером базофилов крови, наиболее часто используемым для их идентификации, является CD203c (ectonucleotide pyrophosphatase (E-NPP3)) [327, 207, 221]. Активация базофилов реализуется через специфические рецепторы на мембране этих клеток. Дегрануляция базофилов сопровождается появлением активационных молекул – CD203c и CD63 [177, 204, 236].

В настоящее время тест на определение количества активированных базофилов изучается с целью его использования для выявления аллергии и псевдоаллергии. Предлагают его использовать при получении противоречивых данных по результатам обследований, а также при выявлении отрицательных результатов кожных тестов и специфических IgE [134, 203]. Тест дает возможность оценить спонтанную активацию базофилов периферической крови пациента, позволяет воспроизвести *in vitro* контакта с предполагаемым аллергеном (спонтанная и индуцированная активация базофилов) [134].

В литературе представлены данные о том, что уровень спонтанной активации базофилов возрастает с увеличением возраста детей с хронической крапивницей. Установлено, что у пациентов с продолжительностью заболевания более года активация базофилов была меньше по сравнению с группой пациентов с течением хронической крапивницы менее года. Вероятно, это указывает на уменьшение спонтанной активации базофилов при более длительном, хроническом течении заболевания ввиду включения адаптационных механизмов [134, 177, 202, 272]. Между показателями общего IgE и спонтанной активацией базофилов выявлена статистически значимая положительная корреляция в группах пациентов с крапивницей и с обострением atopического дерматита. Это может говорить об общей направленности иммунного ответа [134].

1.2.4 Механизм действия эозинофилов

Эозинофилы играют большую роль в аллергическом процессе. В норме в крови их 1-5%. При аллергии количество этих клеток в крови увеличивается до 10-20%, что получило название «эозинофилия» [170, 208]. В их гранулах содержатся основные белки, цитотоксин и нейротоксин, повреждающие собственные клетки организма. Активация

эозинофилов приводит к высвобождению медиаторов аллергических реакций, цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ГМ-КСФ и ФНО α , лейкотриены, тромбоксан А2, тромбоцитарноактивирующий фактор [247]. В тоже время представлены данные о том, что ИЛ-4 косвенно способствует эозинофилии дыхательных путей, подавляя продукцию IFN-гамма. IFN-гамма способствует снижению количества эозинофилов в дыхательных путях, воздействуя на их рецепторы либо на саму клетку [287]. Помимо этого выделяются кислородные радикалы, основные белки, большой основной белок и эозинофильный катионный белок, которые токсичны для эпителия бронхов [103, 107]. Активированные эозинофилы могут, таким образом, приводить к повреждению эпителия, что характерно для бронхиальной астмы [136].

Эозинофилию в общем анализе крови следует рассматривать в качестве маркера астмы, уровень ее не отражает степень тяжести заболевания [195].

На поверхности эозинофилов располагаются рецепторы для C4, C3, C3b компонентов комплемента, для Fc-фрагментов IgG, IgE (CD23 – низкоаффинный рецептор), молекулы HLA I и II классов, которые могут представлять антиген [103].

У пациентов с бронхиальной астмой наблюдалось увеличение количества эозинофилов, несущих HLA DR, CD4 и CD45RO рептор, в сравнении с контрольной группой. Эти результаты свидетельствуют о том, что эозинофилы периферической крови при бронхиальной астме могут участвовать в иммунорегуляции посредством экспрессии человеческих лейкоцитарных антигенов, которые взаимодействуют с лимфоцитами и могут функционировать в качестве антигенпредставляющих клеток [393].

Эозинофилы специфично взаимодействуют с аллергеном. У пациентов с эозинофилией по сравнению со здоровыми донорами число Fc ϵ RII повышено на эозинофилах низкой и нормальной плотности. Связывание аллергена молекулой IgE, ассоциированной с эозинофилом, приводит к высвобождению эозинофильной пероксидазы и продукции тромбоцит-активирующего фактора. Эозинофилы человека способны связывать мономерный и секреторный IgA, что было подтверждено при использовании иммунофлюоресцентного анализа на эозинофилах крови здоровых и больных аллергией. Благодаря этому связыванию с IgA они могут взаимодействовать с аллергеном [149].

Механизм влияния эозинофилов на прогрессирование бронхиальной астмы и ремоделирование бронхов связывают с продукцией TGF- β . У нокаутных мышей по IL-5 уровень TGF- β в дыхательных путях был значительно ниже, в тоже время имели значительно более низкую степень развития перибронхиального фиброза и меньшую толщину гладкой мускулатуры бронхиальной стенки [293].

У пациентов с неконтролируемым течением бронхиальной астмы в паренхиме легких выявлено повышенное содержание TGF- β , а также экспрессия FcRI на клетках [414].

При анализе данных биопсии бронхов и бронхоальвеолярного лаважа, взятых до введения первой дозы анти-IL-5 или плацебо и через три месяца после лечения выявлено ряд изменений. В бронхоальвеолярном лаваже происходило снижение количества эозинофилов и содержания трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). В биопсийном материале наблюдали снижение отложения белков, ассоциированных с ремоделированием бронхов – проколлагена и теназина [193]. Представлены данные о том, что у пациентов с бронхиальной астмой наблюдалась корреляция между уровнем эозинофилов и базофилов [210].

При выявлении эозинофилии в мокроте у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в девять раз чаще наблюдается постоянное ограничение потока воздуха (объем форсированного выдоха за первую секунду – FEV1 <75 %) [250].

В литературе представлены данные о том, что выявление эозинофилии в дыхательных путях подтверждает диагноз аллергической бронхиальной астмы [329]. Использование уровня эозинофилов в качестве биомаркера для тяжести заболевания и/или симптомов контроля не совсем оправдана, так как роль этих клеток в прогрессировании аллергического воспаления в дыхательных путях точно не установлена. Известно, что при воздействии аллергена на дыхательные пути наблюдаются следующие процессы с участием эозинофилов: инициация Th2-воспаления, подавление Th1/Th17 пути в регионарных (легочных) лимфатических узлах, активация эффекторных Th2 Т-клеток в легких, запускается механизм воспаления, что приводит к нарушению гомеостаза в легких [299, 351].

1.3 Общий IgE и специфические антитела класса IgE в сыворотке крови при бронхиальной астме

Имуноглобулин класса E является гликопротеином с молекулярной массой 190 000 и коэффициентом седиментации 8S. В его структуре имеется 2 легких и 2 тяжелых цепи. Классовую специфичность этого белка определяют тяжелые цепи ϵ -типа, содержат 5 доменов (1 в вариабельной и 4 в константных областях). При расщеплении папаином образуется Fc-фрагмент, который содержит 2- ϵ -Ag-детерминанты и 2 Fab-фрагмента, в состав которых входят связывающие антиген участки. Третичная структура Fc-фрагмента дает возможность молекулы к фиксации за счет Fc ϵ RI-рецепторов на мембранах тучных клеток, базофилов, эозинофилов, а также нейтрофилов [103].

Иммуноглобулин класса IgE в сыворотке крови в норме колеблется от 0 до 100 МЕ/мл, что составляет 0,2% всех сывороточных иммуноглобулинов. Рост этого показателя наблюдается при аллергии. Специфические IgE-антитела к различным аллергенам отличаются по строению от обычного IgE-иммуноглобулина степенью гликозилирования. Иммуноглобулин класса E содержится в секрете слизистых оболочек носа, бронхов, кишечника, где присутствует большое количество аллергических антител [205, 283].

Большая часть IgE связана с рецепторами, несвязанная – циркулирует в сыворотке крови, где и определяют уровень общего IgE. Экспрессия рецепторов на клетках, как и концентрация иммуноглобулинов в крови при аллергическом процессе меняется. Взаимоотношение «Fc-рецептор-иммуноглобулин» определяет их уровень в крови и на клетках, и от этого зависит развитие патологического процесса [107, 340].

Установлено, что за регуляцию синтеза IgE ответственны субпопуляции Тх-клеток, которые выделяют специфические цитокины, влияющие на В-клетки продуценты антител [149]. Синтез IgE осуществляется в слизистых оболочках, соответствующих регионарных лимфатических узлах [279].

Известно, что для синтеза IgE-антител необходима кооперация Т- и В-лимфоцитов. В-клетки становятся плазматическими, синтезируют IgE-антитела, при этом Т-клетки выполняют хелперную функцию. Снижение Т-клеточной активности способно привести к пролонгированной гиперпродукции IgE. Исходящие от Т-клеток сигналы специфичны по изотопу и предназначены для регуляции синтеза IgE. Установлены IgE-связывающие факторы, которые могут усиливать или угнетать синтез IgE на стадии окончательной дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки. Увеличение продукции IgE вызывают растворимые фрагменты FcεRII-рецептора (CD 23) [117].

Роль IgE в организме заключается в обезвреживании антигенов на уровне барьерных тканей, а также в предупреждении проникновения их во внутренние среды организма [368]. Первоначальную защиту осуществляют иммуноглобулины класса А. При дальнейшем проникновении инфекционных агентов или чужеродных веществ происходит их связывание специфическими IgE на поверхности тканевых базофилов. В последующем происходит высвобождение из тканевых базофилов, эозинофилов и базофилов крови вазоактивных аминов и веществ, обладающих хемотаксической активностью. Это вызывает увеличение поступления в очаг воспаления других защитных факторов, клеточных и гуморальных, к которым относятся IgG, комплемент, миграция нейтрофилов, эозинофилов и т.д. [40].

Повышение общего IgE при atopических болезнях зависит от интенсивности и продолжительности антигенной стимуляции, а также от количества аллергенов, которые вызвали сенсибилизацию организма [298, 415]. При повышении функциональной активности ИЛ-4 в сыворотке крови, а также при увеличении его образования В-лимфоцитами наблюдается гиперпродукция IgE [46]. Концентрация общего IgE и IL-21 в сыворотке крови при бронхиальной астме значительно выше, чем в группе здоровых пациентов, уровень общего IgE положительно коррелировал с уровнем CD4⁺CXCR5⁺Tfh клеток [422].

Атопическая IgE-обусловленная БА наблюдается у более 80% детей и более 50% взрослых пациентов [160].

Установлено, что уровень IgE в сыворотке крови и наличие астмы и степень ее тяжести взаимосвязаны. В тоже время уровень общего IgE и наличие астмы не определяет зависимость между аллергенспецифическим IgE и этим заболеванием. Высокий уровень общего IgE больше указывает на сенсибилизацию ко многим аллергенам [168, 169, 317].

IgE-антитела, выявляемые у пациентов при atopических заболеваниях, функционально отличаются от IgE-антител у здоровых людей. У пациентов с этими заболеваниями антитела этого класса способны повышать чувствительность базофилов человека к действию эндогенных гистаминвысвобождающих факторов [70, 384].

Спектр аллергенов, обуславливающих развитие БА, включает различные аллергены, однако наиболее частым этиологическим фактором atopической БА являются клещи домашней пыли. Сенсибилизации к этим аллергенам, по данным различных исследований, колеблется от 35 до 86% [160].

У детей с бронхиальной астмой, а также при сочетании бронхиальной астмы с аллергическим ринитом наиболее часто выявляются IgE антитела к следующим ингаляционным аллергенам: плесневые грибы, пылевые клещи, пыльцевые аллергены [233, 281].

Специфические IgE-антитела к ингаляционным аллергенам наиболее часто выявляются у детей старше 10 лет, тогда как к пищевым – младше 10 лет [286].

У пациентов с бронхиальной астмой часто выявляются IgG и IgE антитела к стрептококку пневмонии и гемофильной палочке [54].

1.4 Фенотипы бронхиальной астмы и их значение для выбора терапии

Более 30 лет назад А.Д. Адо и Г.Б. Федосеев описали восемь основных вариантов патогенеза БА: 1) atopический; 2) инфекционно-зависимый; 3) аутоиммунный; 4) дисгормональный; 5) нервно-психический; 6) адренергический дисбаланс; 7) первично измененная

реактивность бронхов; 8) холинергический [1]. В результате различных исследований становится понятным, что существуют различные фенотипы бронхиальной астмы, имеющие определенные клинические и биологические характеристики [33, 254, 278]. Актуальность выделения определенных фенотипов этого заболевания объясняется тем, что именно эти данные должны являться основой для лечения и разработки индивидуальных схем терапии [196, 267, 371]. Фенотипирование бронхиальной астмы основывается на выявлении доминирующего подтипа воспаления и биологических маркеров, которые присутствуют либо в моноварианте, либо дополняют друг друга [163, 291, 415].

По типу воспаления при астме на современном этапе выделяют следующие фенотипы: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и агранулоцитарный (когда выделяются только резидентные клетки) [138, 194]. С атопической формой бронхиальной астмы связывают эозинофильный фенотип, при котором наблюдается эозинофильная клеточная инфильтрация [252]. В основе патогенеза при этом лежит активация эозинофилов в очаге воспаления и выброс агрессивных медиаторов, которые являются биологическими маркерами данного воспалительного процесса [251]. Под влиянием аллергена при атопической астме из Th2-лимфоцитов высвобождаются многочисленные цитокины-интерлейкины (ИЛ), основными при этом являются ИЛ-4, -5, -13. В дыхательных путях накапливаются и вовлекаются в патологический процесс тучные клетки, эозинофилы, CD4⁺-лимфоциты [168, 169]. У пациентов с эозинофильным фенотипом наблюдается хороший терапевтический эффект при использовании глюкокортикостероидов [252]. Неэозинофильный фенотип характеризуется низкой чувствительностью к глюкокортикостероидам, ассоциирован с ожирением [253].

У пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы часто является нейтрофильный эндотип воспаления. Считают, что в реализации этого эндотипа играет роль CD4⁺ популяция клеток, которая продуцирует интерлейкины семейства ИЛ-17 [350, 407]. Наличие нейтрофильного воспаления является причиной неэффективности И-ГКС, вызывающих усиление апоптоза эозинофилов, однако, имеющих обратный эффект для нейтрофилов [378].

Для пациентов с БА, имеющих определенный фенотип характерно наличие общих клинических и биологических признаков заболевания, формирование которых происходит на основе генотипа пациента с участием факторов окружающей среды [25].

С целью выявления клинического фенотипа БА оценивают клинические и анамнестические характеристики, выявляют биомаркеры заболевания, которые позволяют распределить пациентов по подгруппам (фенотипировать) и дифференцированно подходить к лечению [266, 416, 419].

Основные характеристики и сопутствующие состояния, которые учитываются при разделении на клинические фенотипы, включают определение времени дебюта заболевания, возрастных особенностей, наличие или отсутствие атопии и т.д. [163].

В тоже время клиническое фенотипирование не предусматривает описание этиологических и патофизиологических механизмов и их взаимосвязей. С точки зрения патогенеза бронхиальной астмы следует изучать эндотипы заболевания, которые лежат в основе формирования определенного клинического фенотипа [245, 415].

В настоящее время ряд авторов выделяют 4 фенотипа бронхиальной астмы. Первый фенотип характеризуется выраженной атопией и умеренно выраженными симптомами астмы. Дети, отнесенные ко второму фенотипу, характеризовались умеренной атопией, функция легких не нарушена с интермиттирующим течением заболевания. Третий фенотип имел позднее начало атопической астмы со сниженной функцией легких и низким социально-экономическим статусом. Четвертый фенотип ассоциировался с ранним началом неатопической бронхиальной астмы [196, 253].

2.1. Методы лечение бронхиальной астмы

2.1.1 Фармакотерапия бронхиальной астмы

Главную роль в лечении бронхиальной астмы занимает фармакотерапия, использование которой направлено на сокращение обострений заболевания, улучшение контроля над астмой, повышения качества жизни пациентов [5, 7, 269, 270]. Одной из основных целей терапии бронхиальной астмы является достижение устойчивой ремиссии. В выборе лечения руководствуются международными рекомендациями, а также клиническими протоколами диагностики и лечения БА (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 122 от 23.02.2006 года).

Известно, что оптимальным вариантом терапии этого заболевания является ступенчатый подход, предусматривающий увеличение терапевтических мероприятий с учетом степени тяжести заболевания, до получения желаемого терапевтического эффекта [5, 270].

Лечение БА включает противовоспалительную, симптоматическую терапии, курсы специфической алерговакцинации, а также элиминационные и реабилитационные мероприятия [4, 5].

Лекарственные средства, используемые для лечения и профилактики БА условно можно разделить на две группы. Первая группа, используемая для купирования острых состояний, включает β_2 -агонисты

короткого действия, ингаляционные антихолинэргические средства, теофиллины короткого действия [42, 43, 270].

Базисная терапия при бронхиальной астме воздействует на аллергический воспалительный процесс в дыхательных путях с целью долгосрочного контроля над заболеванием. К этой группе лекарственных средств относятся ингаляционные глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия (в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами), теофиллины пролонгированного действия, анти-IgE-антитела [269, 270, 271, 400].

В качестве базисной терапии у детей с бронхиальной астмой наиболее часто используются И-ГКС. Это связано с тем, что эта группа лекарственных средств воздействует на все звенья воспалительного процесса в дыхательных путях, подавляя его. И-ГКС способны контролировать симптомы бронхиальной астмы, улучшать функцию легких, сокращать количество обострений заболевания, предупреждать ремоделирование бронхального дерева, улучшать качество жизни пациентов [42, 423].

Известно, что ГКС, как ингаляционные, так и системные увеличивают апоптоз эозинофилов, усиливают транскрипцию генов, которые отвечают за выработку противовоспалительных белков (липокортина-1, ингибирующего фосфолипазу A2), а также снижают синтез лейкотриенов, простагландинов, провоспалительных цитокинов [346, 400].

Ряд исследований демонстрируют тот факт, что применение И-ГКС в низких и средних дозах не вызывают существенных системных побочных эффектов [201, 238]. В тоже время после их отмены у некоторых пациентов в течение недель или месяцев наблюдается ухудшение состояния [70, 301]. 5% людей, страдающих бронхиальной астмой, использующих длительное время И-ГКС отмечают дисфонию, оральные кандидозы [89].

Длительное использование лекарственных средств этой группы (будесонид) в детском возрасте вызывало замедление скорости роста у детей [187]. Рост этих пациентов во взрослом состоянии не был снижен, хотя в сравнении с другими детьми они достигали его более медленно [184].

Согласно литературным данным у 44,44% пациентов с БА отсутствовал контроль над заболеванием при использовании в лечении только И-ГКС [132].

В качестве базисной терапии широко используются антилейкотриеновые лекарственные средства, которые, блокируя рецепторы на гладкомышечных клетках и клетках слизистых желез, препятствуют взаимодействию цистенилиновых лейкотриенов с рецепторами, оказывая терапевтическое действие у пациентов с БА и АР [189, 270, 342]. Дли-

тельный регулярный прием лекарственных средств этой группы способствует достижению контроля над симптомами БА, снижению частоты обострений, улучшению функциональных показателей. Противовоспалительный эффект подтверждается уменьшением признаков аллергического воспаления, снижением уровня эозинофилов в периферической крови и мокроте, уменьшением гиперреактивности бронхов [132, 214].

Длительнодействующие ингаляционные β_2 -агонисты используют в комбинации с и-ГКС, созданы комбинированные лекарственные средства, которые используют в детской практике [42]. Пролонгированные теофиллины применяются как для монотерапии бронхиальной астмы, так и в сочетании с и-ГКС у детей старше 5 лет. Фармакологическое действие основано на ингибировании фосфодиэстеразы, приводящее к увеличению содержания циклического аденозинмонофосфата, который обладает способностью уменьшать сократительную активность гладкой мускулатуры бронхов, сосудов мозга, кожи и почек [43].

Анти-IgE-антитела (омализумаб) являются эффективным средством для лечения среднетяжелой и тяжелой IgE-опосредованной неконтролируемой астмы у детей старше 12 лет. В тоже время точные биомаркеры для контроля эффективности терапии, а также отбора пациентов для лечения лекарственными средствами этой группы не определены. В настоящее время ни одно из существующих лекарств, нацеленных на Th2 путь, не способствует постоянной иммуномодуляции или ремиссии [394].

Таким образом, несмотря на широкий спектр лекарственных средств, используемых у детей в качестве базисной терапии, не всегда удается достичь полного контроля над заболеванием. Высокая стоимость лекарственных средств, необходимость их длительного применения, развитие побочных эффектов, часто безуспешность в достижении контроля над симптомами бронхиальной астмы являются недостатками медикаментозного лечения [173, 318]. Поиск различных способов повышения эффективности терапии, профилактики заболевания продолжается и настоящее время. Особенно необходимо это в детском возрасте, так как достижение хорошего контроля над заболеванием будет способствовать замедлению прогрессирования заболевания, снижению количества тяжелых форм этой патологии у взрослого населения.

2.1.2 Лазеротерапия, как метод физиотерапевтического лечения

Лазеротерапия широко используется в медицинской практике. В основе лазерного излучения лежат разнообразные эффекты монохроматического облучения на различные стороны жизнедеятельности организма [90]. Эффект его взаимодействия с биологическими тканями ос-

нован на поглощении и трансформации ими энергии лазерного луча, при этом наблюдается ускорение репаративных процессов, реализуются различные эффекты, в том числе, и иммуномодулирующий [65]. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) успешно используется для коррекции иммунных нарушений и достижения клинического эффекта у пациентов с различными заболеваниями. Положительные результаты установлены при использовании лазеротерапии при остеомиелите, нейродермите, бронхиальной астме, хронических неспецифических заболеваниях легких и другой патологии [154, 321].

2.1.2.1 Виды лазерного излучения и их проникающая способность

Низкоэнергетическое лазерное излучение является электромагнитным излучением оптического диапазона [155]. Для этого физическо-го фактора, характерны общие принципы лечебного воздействия. Малые дозы излучения ($0,5 \text{ Дж/см}^2$) вызывают стимулирующий эффект, средние дозы ($1-2 \text{ Дж/см}^2$) приводят к улучшению микроциркуляции, обезболивающему действию, повышенные дозы ($2-3 \text{ Дж/см}^2$) оказывают противовоспалительное, тормозящее действие. Большие дозы способны оказать негативное влияние, которое приводит к обострению патологического процесса [158].

В зависимости от мощности генерируемого излучения выделяют низкоинтенсивные и высокоинтенсивные лазеры. Низкоинтенсивные лазеры дают мощность светового потока порядка милливатт (мВт), высокоинтенсивные – порядка ватт (Вт). Терапевтическими считают лазерные установки с мощностью ниже 1 Вт, так как излучение такой мощности при воздействии на живую ткань не вызывает фотодеструкции [92].

По характеру генерируемого излучения лазеры делят на непрерывного действия и импульсные [92, 155]. Считают, что коррекция иммунного статуса является одной из важнейших точек приложения низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения [97]. Для лазеров этого типа доза прямо пропорциональна частоте следования импульсов, так как она определяет среднюю мощность. Кроме того, на конечный результат влияет ряд параметров, таких как длина волны, режим работы, мощность, время экспозиции, частота, методика. Последовательный и правильный выбор всех параметров позволит прогнозировать получаемый результат от лазерного воздействия [81, 82].

В физиотерапии, как правило, применяют плотности потока мощности лазерного излучения от $0,5$ до 50 мВт/см^2 . Рекомендуются общая длительность процедуры не более 20-30 мин, продолжительность облучения одного поля от нескольких секунд до 5-10 мин [136]. Дозы лазер-

ного излучения, которые применяют для терапевтических целей не должны превышать 10 Дж/см^2 [22, 69].

Считается, что эффект вызывает только оптимальная доза НИЛИ. При уменьшении или увеличении дозы в достаточно узком диапазоне эффект уменьшается или отсутствует. Это является принципиальным отличием данного вида излучения от других методов фототерапии, где зависимость от дозы часто носит нарастающий характер [83].

Одной из важных характеристик, которые необходимо учитывать в медицинской практике, является проникающая способность лазерного излучения. НИЛИ с различной длиной волны имеют различную проникающую способность, что определяет возможность взаимодействия со специфическими акцепторами, которые расположены в различных клеточно-тканевых образованиях [29].

В лечебной практике применяются главным образом лазеры красного и инфракрасного спектров излучения [158]. Проникающая способность He-Ne-лазерного излучения, которое имеет рабочую длины волны $632,8 \text{ нм}$, составляет несколько миллиметров. Свет He-Ne-лазера находится в спектре полосы поглощения красного света, хорошо поглощается гемоглобином, обладает высокими биостимулирующими свойствами, в том числе и при внутривенной лазеротерапии. He-Ne-лазерное излучение быстро рассеивается в тканях, в связи с чем малоэффективно при наружном воздействии на внутренние органы. Эффект при этом может быть чисто рефлекторным [92, 136]. Лазеры красного спектра ($0,63\text{--}0,69 \text{ мкм}$) применяются для воздействия на слизистые оболочки, кожные покровы и ткани, близко к ним прилежащие, при поверхностных патологических процессах [158].

Лазеры инфракрасного спектра излучения (ИК-лазер) с длиной волны $850\text{--}890 \text{ нм}$ имеют проникающую способность $7\text{--}8 \text{ см}$. Этот вид излучения меньше отражается от тканей и, преломляясь на границе сред рассеивания, поглощается. Лазеры инфракрасного спектра излучения, работающие в импульсном режиме, дают более выраженный лечебный эффект. Использование импульсного режима позволяет достичь высокой интенсивности лазерного излучения. Следует отметить, что глубокому проникновению излучения в ткани способствует такая особенность ИК-лазерного излучения, как резонансное поглощение излучения биотканями [92]. Установлено, что инфракрасный диапазон лазерного излучения ($0,8\text{--}0,95 \text{ мкм}$) является универсальным для воздействия на глубоколежащие ткани и органы. В рефлексотерапии используют лазеры как красного ($0,63\text{--}0,69 \text{ мкм}$), так и инфракрасного ($1,2\text{--}1,3 \text{ мкм}$) спектра [155].

2.1.2.2 Влияние лазерного излучения на иммунную систему

В 80-х годах двадцатого века началось изучение реакций клеток иммунной системы на воздействие различных видов низкоэнергетического лазерного излучения. Данный тип лазерного излучения является неспецифическим биостимулятором репаративных и обменных процессов в тканях, способен изменять уровень перекисного окисления, оказывать антиоксидантное и стабилизирующее действие на мембраны клеток [155, 326, 399].

Действие низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели иммунного статуса зависит от исходных значений, имеет иммуномодулирующий характер. При низком исходном уровне показателя ответная реакция наблюдается увеличение последнего до средних величин. Снижение показателя на фоне лазерного излучения происходит при исходных данных близких к верхней границе нормы [90, 102, 155].

Известно, что в качестве первичного действующего фактора НИЛИ в биологических объектах выступает термодинамический сдвиг, т.е. возникает локальный градиент температур. Вследствие этого наблюдается высвобождение ионов кальция из депо с последующей активацией кальций-зависимых биохимических и физиологических процессов. Направленность этих ответных реакций может быть неоднозначной, что зависит от дозы и локализации воздействия, а также исходного состояния организма. После прекращения действия НИЛИ развиваются вторичные ответные реакции организма [83, 85].

В экспериментальных исследованиях получены данные о том, что под влиянием данного типа излучения происходит активизация процессов в лимфоидной ткани [56, 244]. Существует мнение, что в организме имеются специфические рецепторы, которые ответственны за восприятие информации физических факторов. В анализе этой информации основная роль принадлежит иммунной системе [153, 155]. В тканях животных и человека фотоакцепторами красного излучения являются молекулы ДНК (максимум поглощения на длине волны 0,620 мкм), цитохром оксидазы (0,600 мкм), цитохрома (0,632 мкм), супероксиддисмутазы (0,630 мкм), каталазы (0,628 мкм). Излучение ближнего инфракрасного диапазона поглощается преимущественно молекулами нуклеиновых кислот (0,820 мкм). Красное и инфракрасное излучения поглощаются также кислородом [158].

На основании имеющейся в литературе информации о влиянии лазерного излучения на иммунокомпетентные клетки, можно сделать вывод, что основными точками приложения фактора являются поверхностная мембрана клетки с ее рецепторами, клеточные centrosомы и ферменты гексозомонофосфатного шунта. Воздействие на эти структу-

ры и обуславливает иммуномодулирующий эффект этого излучения [154].

Под влиянием лазерного излучения наблюдается активация ядерного аппарата, системы ДНК-РНК-белок, происходит стимуляция биосинтетических процессов в основных ферментных системах, увеличение поглощения тканями кислорода, активизация образования макроэргов (АТФ). В результате этого повышается митотическая активность клетки, активируются процессы размножения, а также внутри- и внеклеточной физиологической и репаративной регенерации [29].

Внутривенное лазерное облучение крови повышает продукцию активных форм кислорода в крови [255].

Изменение пространственной организации хондриома является непосредственной реакцией лимфоцитов на лазерное воздействие, которое вызвано повышением уровня энергетического обмена. В тоже время, есть факты об избирательном эффекте излучения He-Ne-лазера на транскрипционную функцию Т-лимфоцитов в сравнении с В-лимфоцитами [68, 69, 276].

Под воздействием инфракрасного лазерного излучения происходит повышение функционального потенциала Е-рецепторов на Т-лимфоцитах. Это свидетельствует о стимулирующем влиянии этого фактора на экспрессию данного типа рецепторов. Однако, при увеличении дозы облучения вдвое установлена тенденция к угнетению рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток [47].

Лазерное излучение малой интенсивности приводит к активизации факторов неспецифической и специфической резистентности. Наблюдается повышение уровня белков системы комплемента, интерферонов, лизоцима, фагоцитарной активности клеток, повышается бактерицидная активность нейтрофилов [17, 102, 323].

Установлено влияние лазерного излучения на специфические иммунные реакции, а также антителообразующие клетки, иммуноглобулины, особенно классов G и A, Т-лимфоциты, их регуляторные субпопуляции, В-клетки и др. Имеется информация о прямом стимулирующем влиянии НИЛИ на количество и функцию иммунокомпетентных клеток [90, 325]. Воздействие лазерным излучением на клетки крови человека *in vitro* приводит к повышению функциональной активности Т-лимфоцитов [69]. Этот физический фактор усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и других лейкоцитов, синтез иммуноглобулинов [97, 136, 295, 323].

Согласно литературным данным, лазерное облучения оказывает различное действие на Т-хелперы и Т-супрессоры, модулирующий эффект на реакцию смешанных культур лимфоцитов [154, 295]. Обнаружено низкое реагирование на данное воздействие хелперно-индукторных клеток и более выраженная стимуляция Т-супрессоров

[90]. Установлено активизирующее влияние лазерного излучения видимой и инфракрасной области спектра на тучные клетки [154, 156].

При воздействии такого излучения повышается функциональная активность мононуклеарных фагоцитов, уменьшается активность кислородзависимого метаболизма и накопительной способности нейтрофильных гранулоцитов [97].

Ряд авторов, занимавшихся изучением действия НИЛИ зеленого, красного и инфракрасного диапазона на реакцию культур клеток, указывают на наличие дозозависимого модулирующего эффекта на экспрессию генов и продукцию цитокинов клетками *in vitro* [314]. Доза 18,9 Дж/см² вызывала увеличение продукции цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-2, ФНО α , ИФН- γ , тогда как при дозе 37,8 Дж/см² выявлялось снижение их уровня по сравнению с контролем [261].

Согласно литературным данным, при различных заболеваниях установлена положительная динамика уровня цитокинов под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения. НИЛИ способствует снижению уровня ИЛ-4 и увеличению ИФН- γ в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотки крови, а также снижению уровня IgE в сыворотке крови. Данный физический фактор способен оказывать регулирующее действие на Th1/Th2 дисбаланс, который наблюдается при бронхиальной астме, что может использоваться в лечении данного заболевания [240, 364].

Установлено, что ежедневное местное использование лазеротерапии паравerteбрально на уровне II-IV грудных позвонков в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой, приводит к нормализации количества Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, IgA. Наблюдается значительное снижение уровня тяжелых иммуноглобулинов класса М [64, 90].

У детей, страдающих бронхиальной астмой, наблюдаются значительные нарушения клеточного, гуморального и местного иммунитета. НИЛИ оказывает гипосенсибилизирующее и иммунокорригирующее действие. Наблюдается повышение абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов, их функциональной активности, увеличение содержания сывороточного и секреторного IgA. Восстанавливается функциональная активность В-звена иммунитета, происходит рост показателей аффинитета и содержания IgA и IgG, а также снижение уровня IgM и IgE, более выраженное под действием красного непрерывного НИЛИ. При бронхиальной астме у детей происходит нормализация цитопатологических показателей, улучшаются структурные свойства мерцательных клеток, процесс фагоцитоза [64, 110, 167].

НИЛИ оказывает влияние на медиаторы воспаления, ИЛ-1 бета и ИЛ-6, и воспалительные клетки, макрофаги и нейтрофилы. Уровень этих показателей коррелировал с гистологическими изменениями и ди-

намикой воспалительного процесса при остеоартритах, наблюдался противовоспалительный, обезболивающий, антиоксидантный эффект [142, 242]. Использование этого физиотерапевтического метода в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов приводит к нормализации уровня цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , что повышает эффективность терапии и улучшает клиническую картину заболевания [17].

НИЛИ приводит к снижению продукции Th2-цитокинов, уменьшает активность аллергического воспаления в экспериментальной модели аллергической бронхиальной астмы у мышей [325].

У пациентов с хроническим пиелонефритом использование магнитолазерной терапии приводит к восстановлению нормального уровня иммуноглобулинов IgG, IgA, нормализует показатели клеточного иммунитета, уровень CD3, CD8, CD95, CD4, способствует снижению провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α [108].

Согласно литературным данным, нормализация иммунных показателей совпадает и с улучшением клинического состояния пациентов, что свидетельствует о высоких иммунокорректирующих возможностях сочетания медикаментозных методов с низкоинтенсивным лазерным облучением [17, 108, 242].

Значительные возможности терапевтического действия лазерного излучения, отсутствие побочных реакций и отрицательных последствий, а также возможность комбинированного воздействия выделяют этот метод лечения бронхолегочной патологии у детей среди других физических факторов [64].

2.1.2.3 Чувствительность органов системы иммунитета к лазерному излучению

В ряде исследований изучается влияние физиотерапевтических факторов на органы системы иммунитета или зоны их проекции на коже, что рекомендуют использовать в лечении различных заболеваний для усиления «иммунотропности» [102]. Воздействие на проекции иммунокомпетентных органов используется при различных иммунодефицитных состояниях, так как установлено, что НИЛИ влияет как на гуморальные, так и на клеточные компоненты иммунной системы. Направленность лазерного излучения может меняться в зависимости от очень многих факторов [80, 84].

Воздействие на область вилочковой железы инфракрасным лазерным излучением у пациентов с нейроаллергодерматозами способствовало повышению относительного и абсолютного количества Т-супрессоров и, соответственно, снижению Т-хелперов, что сопровождалось улучшением клинической картины [122].

При воздействии на кожу лазерным излучением, кроме местных реакций, афферентная импульсация с кожных и мышечных нервных рецепторов формирует через сегментарно-метамерные связи реакции внутренних органов и окружающих тканей. Наблюдаются также генерализованные реакции всего организма, происходит активация желез внутренней секреции, клеточного и гуморального иммунитета и репаративных процессов [158].

При однократном облучении проекции тимуса и селезенки в дозе 1,5 Дж/см² концентрация клеток в этих органах у белых мышей увеличилась. При облучении в течение 5 дней тех же зон в дозе 3 Дж/см² наблюдалось незначительное подавляющее действие гелий-неонового лазера на концентрацию клеток тимуса и селезенки [153, 154].

Установлено, что однократное воздействие ближнего инфракрасного лазерного света на область тимуса не изменяло антителогенеза независимо от частоты импульсов лазерного излучения, после 3-5 процедур наблюдалось некоторое снижение продукции антител. Наиболее выраженная стимуляция антителогенеза наблюдалась к 15-му дню после завершения воздействия при средней частоте следования импульсов. Сходные изменения отмечены при воздействии лазером на область селезенки [144, 154].

Выраженный иммунодепрессивный эффект наблюдался при воздействии низкоэнергетическим лазерным излучением инфракрасного диапазона при дозах 0,08-2,1 Дж на область надпочечников и трансцерebrально. Малые дозы лазерного излучения различной длины волны могут приводить к снижению в сыворотке крови уровня некоторых иммуноглобулинов, Т-лимфоцитов в периферической крови [34].

Местное воздействие инфракрасного низкоэнергетического лазерного излучения на область тимуса и щитовидной железы вызывает повышение уровня α_1 -тимозина и Т-клеток [102].

2.1.2.4 Лазеротерапия при бронхиальной астме

Установлено, что положительный клинический эффект наблюдается при инфракрасном лазерном излучении в области проекции надпочечников у пациентов с бронхиальной астмой. Зафиксировано улучшение клинической картины заболевания, снижение астматических атак, улучшение показателей функции внешнего дыхания, нормализация уровня гидрокортизона [94].

У пациентов с гормонозависимым вариантом заболевания, при приеме небольших доз и длительности лечения не более 3-4 лет, использование лазерного облучения области надпочечников способствовало отмене пероральных ГКС. При ингаляционном использовании ГКС

лазерная терапия (4-5 курсов) приводила к отмене этих лекарственных средств в 2 раза чаще, чем в контрольной группе [112].

Известно, что низкоэнергетический гелий-неоновый лазер (НЭГНЛ) оказывает влияние на активацию лимфоцитов у пациентов с бронхолегочными заболеваниями [61].

У пациентов с бронхиальной астмой облучение тимуса, зон Гедда надпочечников, симпатической нервной системы, каротидного синуса (1-2 мин) вызывало уменьшение рецидивов заболевания, нормализацию иммунного статуса [102, 103].

При использовании гелий-неонового лазера на точки акупунктуры с дополнительным облучением сегментарных зон, при наличии воспалительного процесса в бронхах и легких, после 2-3 сеансов у большинства пациентов отмечалась нормализация сна. На 3-4-й день усиливался кашель с выделением значительного количества мокроты. Приступы удушья становились реже у пациентов с атопической бронхиальной астмой к 7-10-му сеансу, с инфекционно-зависимой БА легкой и средней тяжести — к 10-12-му сеансу.

Использование гелий-неонового лазера на точки акупунктуры с дополнительным облучением сегментарных зон в сочетании с традиционной медикаментозной терапией у пациентов с бронхиальной астмой способствовало не только улучшению клинической картины, но и вызывало снижение уровня гистамина в плазме и клетках периферической крови: эозинофилах, нейтрофилах, лимфоцитах, моноцитах, базофилах, тромбоцитах, эритроцитах [112].

Воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением на точки акупунктуры у пациентов с бронхиальной астмой улучшало показатели функции внешнего дыхания, удлиняло периоды ремиссии, уменьшало тяжесть астматических приступов. Наилучший положительный эффект наблюдался у более молодых пациентов, имеющих короткий стаж заболевания [248, 319, 338].

Установлено, что использование лазеропунктуры гелий-неоновым у пациентов с бронхиальной астмой способствовало снижению реактивности бронхов, восстановлению их чувствительности к симпатомиметикам и ксантиновым производным [65], повышению толерантности к физической нагрузке, снижению доз и-ГКС, уменьшению частоты использования короткодействующих β_2 -агонистов [313]. В период обострения использование лазеропунктуры одновременно с лекарственной терапией позволяет в более короткие сроки улучшить показатели спирометрии [348].

Внутрисосудистое лазерное облучение крови с длиной волны 0,63 мкм и плазмаферез способствовали стабилизации процесса и ремиссии у 83% пациентов с бронхиальной астмой, а также снижению поддерживающей дозы кортикостероидов на 50% [47, 65].

Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в сочетании с другими терапевтическими методами для лечения пациентов с хроническим обструктивным бронхитом способствует быстрому улучшению клинической картины, повышению дренажной функции бронхов, нормализации показателей иммунного статуса пациента [57].

При обострении бронхиальной астмы использование внутривенного облучения гелий-неоновым лазером приводило к быстрому улучшению состояния у большинства пациентов, при этом отмечалась нормализация или значительное улучшение показателей ФВД, уменьшение обструкции бронхов и бронхиального сопротивления. Вследствие этого происходит стабилизация клеточных мембран, что обеспечивает необходимые условия для нормального функционирования мембранорецепторных комплексов и клеток в целом. Использование внутривенного облучения гелий-неоновым лазером при обострении бронхиальной астмы приводит к нормализации энергетического метаболизма и ферментного статуса клеток, приводит к устранению иммуноаллергического и инфекционного воспаления, что способствует снижению гиперреактивности бронхов и ликвидации бронхообструктивного синдрома [65, 77].

У пациентов с бронхиальной астмой, получавших внутрисосудистое лазерное облучение крови, на 3 день лечения прекратился кашель, уменьшилась частота приступов удушья, значительно снизилось количество хрипов в легких, улучшились показатели функции внешнего дыхания. При стандартной терапии динамика изучаемых показателей была менее выраженной. Таким образом, использование этого метода в комплексном лечении бронхиальной астмы уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания, улучшает функцию внешнего дыхания, повышает эффективность лечения, ускоряет стационарную реабилитацию пациентов, приводит к сокращению сроков госпитализации [77].

Применение комбинации медикаментозной терапии и лазеропунктуры в лечении приступного периода смешанной формы бронхиальной астмы способствует улучшению функции внешнего дыхания и бронхиальной проходимости, снижению суточной потребности в ингаляционных бронхолитиках, стероидах за счет повышения эффективности лекарств или синергизма действия. Противовоспалительное действие подтверждается снижением эозинофилии и лейкоцитоза в крови, замедлением СОЭ, снижением альбумино-глобулинового коэффициента, нормализацией уровней церулоплазмينا и СРБ в крови, а также улучшением характера отделяемой мокроты [93, 96, 399].

После применения магнитолазерной терапии на этапе лечения и реабилитации пациентов с бронхиальной астмой отмечено повышение физической активности, уменьшение роли физических и эмоциональ-

ных проблем в ограничении жизнедеятельности, улучшение общего и психического здоровья [175].

Наличие сопутствующей патологии, как правило, утяжеляет течение бронхиальной астмы. В литературе имеются данные о том, что включение комбинации гемолазеротерапии с длиной волны 0,63 мкм и местного лазерного воздействия с длиной волны 0,89 мкм на проекции околоносовых пазух в комплексную терапию пациентов с бронхиальной астмой, имеющих хронический риносинусит, приводит к более быстрому наступлению клинической ремиссии. При сочетании бронхиальной астмы с хроническим риносинуситом применение гемолазеротерапии способствовало улучшению лабораторных показателей, результатов исследования ФВД, снижению дозы принимаемых лекарственных средств (бронхолитиков, деконгестантов, метилксантинов). Наблюдалось улучшение состояния околоносовых пазух по данным рентгенологического исследования по сравнению с традиционными методами лечения [95, 176].

Включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексное лечение пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести с гастроэзофагеальным рефлюксом приводит к быстрому наступлению клинической ремиссии. Это сопровождается более ранней нормализацией основных клинико-лабораторных показателей, улучшением эндоскопической картины за счёт выраженного противовоспалительного и противоотечного действия. Полученный клинический эффект обеспечивает более продолжительные сроки ремиссии по сравнению с традиционными методами лечения [19].

Сочетание наружного лазерного облучения (длина волны 0,89 мкм) по легочным полям и КВЧ-излучения (длина волны 5,6 мм) на биологически активные точки в комплексной терапии пациентов с бронхиальной астмой способствует улучшению функции внешнего дыхания, позволяет в более ранние сроки снизить объем принимаемых бронхолитиков [244].

Заключение

Использование лазеротерапии расширяет возможности коррекции и ликвидации иммунных нарушений, которые наблюдаются при бронхиальной астме. НИЛИ оказывает влияние на многие факторы неспецифической резистентности, в частности на лизоцим, систему комплемента, фагоцитоз, интерферон. Известно, что этот физический фактор оказывает определенное воздействие на специфические иммунные реакции, вызывая динамику антителообразующих клеток, иммуноглобулинов класса G и A, Т-лимфоцитов, В-клеток. В ряде исследований демонстрируются факты положительного влияния на клеточный и гуморальный иммунитет, излагаются данные о повышении активности деления иммунокомпетентных клеток, что способствует увеличению числа ра-

нее сниженных Т- и В-лимфоцитов, восстановлению их функциональной активности [64, 90, 97]. Следует также отметить, что лазерное излучение влияет на морфологический состав периферической крови [90].

Согласно литературным данным, лазерная терапия является одним из немедикаментозных способов лечения, который может использоваться одновременно с медикаментозным лечением для усиления действия лекарственных средств, что позволяет значительно снижать их дозу [24, 162, 318].

В тоже время лазерное излучение, как метод лечения, является безболезненным и комфортным способом терапии и реабилитации пациентов, приводящий к сокращению в 2-3 раза сроков выздоровления, не вызывая аллергических реакций, привыкания и побочного действия [155, 218]. Следует отметить, что нет сведений об отдаленных отрицательных последствиях применения этого физического фактора, что дает широкие возможности для его применения при различных заболеваниях, сопровождающихся иммунологическими нарушениями [102].

2.1.3 Применения крайневисокочастотного излучения в медицине

Крайневисокочастотная (КВЧ)-терапия – относительно новый физиотерапевтический метод, представляющий воздействие на организм с лечебно-профилактическими целями электромагнитными волнами миллиметрового диапазона. Этот физический фактор относится к неионизирующему излучению [29, 155]. В 60-х годах двадцатого века появилось предположение о том, что электромагнитное излучение миллиметрового диапазона взаимодействует с живыми биологическими объектами. Практические результаты применения этих волн в медицине появились лишь в 1971г. при лечении травм глаза [38].

КВЧ-волны миллиметрового диапазона представляют электромагнитное поле с частотой от 30 до 300 ГГц и длиной волны 1-10 мм, которое распространяется в пространстве, в средах и тканях. Квант энергии этих волн на 2 порядка меньше энергии водородных связей, составляет $1,2 \times 10^{-4}$ эВ. Учитывая эти параметры, он не может вызывать необратимых повреждений атомов и молекул [47, 90].

В ряде исследований подтверждается, что в КВЧ диапазоне существует несколько фиксированных частот, резонирующих при низкой интенсивности сигнала с определенными органами и системами организма. В связи с этим наблюдаются положительные сдвиги в функциональном состоянии организма. Наиболее часто используют фиксированные частоты 53,5 ГГц (длина волны 5,6 мм) и 42,2 ГГц (длина волны 7,1 мм). Аппараты, разработанные в последние годы, генерируют частоту 61,2 ГГц (длина волны 4,9 мм) [158].

Высказана гипотеза о том, что в клетке под действием КВЧ-излучения образуются временные структуры, которые и выполняют сигнальную функцию. Эти структуры могут быть центрами связывания ионов, молекул и белков, обладать ферментативной активностью, образовывать каналы и межклеточные контакты, выполнять функцию сигнальных молекул. В клетке в состоянии покоя отсутствует необходимость в этих структурах, они разбираются [60].

2.1.3.1 Реакции иммунной системы на действие крайневысокочастотного излучения

К основным лечебным эффектам КВЧ-терапии относятся стимулирующий репаративные процессы, нейростимулирующий, иммуномодулирующий, трофический, противовоспалительный [158, 264]. В реализации эффектов КВЧ-терапии ведущую роль играет изменение функционального состояния иммунной системы, однако механизмы иммуномодулирующего действия до конца не изучены [172].

Согласно проведенным исследованиям, терапевтическое действие КВЧ-волн зависит от исходного состояния организма. Установлено, что воздействие на организм КВЧ-излучением при нормальных лабораторных данных не оказывает никакого влияния. При сниженных показателях иммунной системы этот физический фактор способствует их нормализации или приближает к нормальному уровню. В тоже время известно, реакция различных звеньев иммунной системы на микроволновое облучение зависит от локализации воздействия, продолжительности и кратности излучения [121, 123].

Иммуностимулирующее действие характеризуется усилением функциональной активности лейкоцитов, восстановлением соотношения субпопуляций лимфоцитов, [29]. КВЧ-излучение устраняет сдвиг в иммунной системе, связанных с угнетением отдельных звеньев Т- и В-клеточного иммунитета [174].

Повышение функциональной активности Т-супрессорных клеток наблюдается при микроволновом облучении иммунокомпетентных клеток *in vitro*. Селективная активация Т-супрессоров наблюдается при действии микроволн, что связано с наличием морфофункциональных различий между Т-супрессорами и Т-хелперами. Это объясняется тем, что рецепторы Т-супрессоров более прочно, чем рецепторы Т-хелперов, связаны с клеточной мембраной [90].

При воздействии ЭМИ КВЧ на иммунную систему мышей уменьшается токсический эффект циклофосамида на клеточный иммунитет, при этом происходит увеличение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, а также усиление Т-клеточной пролиферации. Курсовое облучение ЭМИ 61,22 Гц приводило к восстановле-

нию продукции ФНО α перитонеальными макрофагами, ИФН- γ спленоцитами, а также пролиферативной активности Т-клеток, сниженной активности НК-клеток без отмены действия препарата [166, 237, 243].

КВЧ-излучение предупреждает снижение массы и клеточности иммунокомпетентных органов, корригирует угнетенную теофиллин-зависимую рецепцию Т-лимфоцитов, а также активацию реакций гуморального иммунитета [154].

Продемонстрирована высокая чувствительность нейтрофилов к действию низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ *in vivo* в норме и на фоне воспалительного процесса. Известно, что через 30 минут после воздействия ЭМИ КВЧ наблюдалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови в 2 раза. При облучении мышей происходит подавление неспецифического воспаления и снижение интенсивности специфического воспаления в реакции гиперчувствительности замедленного типа, что свидетельствует о высокой чувствительности клеточного звена иммунитета к действию излучения [174].

Противовоспалительный эффект ЭМИ КВЧ сравним по величине с действием терапевтических доз нестероидных противовоспалительных средств (диклофенак натрия). При совместном действии антигистаминного препарата клемастина и ЭМИ КВЧ, клемастин дозозависимо отменял противовоспалительный эффект ЭМИ КВЧ. Данные результаты, вероятно, свидетельствуют о том, что в реализации противовоспалительного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ задействованы метаболиты арахидоновой кислоты и гистамин [263, 264].

Учитывая глубину проникновения электромагнитного излучения КВЧ-диапазона и высокую чувствительность к его действию клеток Лангерганса, фибробластов, Т-лимфоцитов, эндотелия капилляров, можно предположить, Предполагают, что данный вид физического воздействия является модулятором продукции цитокинов, обеспечивающих регуляцию иммунного ответа и межклеточное взаимодействие в тканях. Применение КВЧ-терапии при цитостатической лейкопении 2-3 степени приводит к более быстрому росту числа лейкоцитов в периферической крови [264].

В ряде исследований выявлено, что лимфоциты под влиянием КВЧ-излучения *in vitro* выделяют в культуральную среду цитокин, который способен стимулировать размножение клеток соответствующей линии. Подтверждается факт осуществления иммуномодулирующих эффектов микроволн по средствам иммунных белков-регуляторов [90, 265].

Установлено, что применение КВЧ-терапии у часто болеющих острыми респираторными заболеваниями детей способствует повышению исходно сниженного уровня Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов, увеличению иммуnoreгуляторного индекса. В гуморальном звене

наблюдается повышение исходно сниженной концентрации сывороточных иммуноглобулинов А и G и уменьшение исходно повышенного уровня иммуноглобулина М [119].

Согласно литературным данным, совместное действие КВЧ-излучения и НИЛИ оказывает супрессорное влияние на выделение цитокинов, таких как ФНО α , ИЛ-12, ИЛ-6 и ИЛ-1 β , что играет роль в механизме антипиретического эффекта у крыс [41].

Представленные в литературе данные в ряде случаев противоречивы, так установлено, что воздействие ЭМИ КВЧ на животных приводит к значительному снижению концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, но в то же время концентрация ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО-6 увеличивается [352].

На основании полученных результатов следует отметить, что основные механизмы реализации эффектов НИ ЭМИ КВЧ связаны с модификацией иммунного статуса организма в результате системной реакции на действие излучения с активацией Т-клеточного иммунитета. В результате применения этого физического фактора наблюдается включение определенных сигнальных систем и формированием специфического цитокинового профиля [69]. У пациентов отмечается изменение субпопуляции лейкоцитов, иммунологической реактивности организма, спектра иммуноглобулинов. Таким образом, КВЧ волны можно отнести к иммуотропным немедикаментозным средствам, которые способны устранить иммунологические нарушения при различных патологических состояниях [154].

2.1.3.2 Воздействие волн крайневых частот на органы системы иммунитета

В результате поглощения КВЧ-излучения кожными покровами наблюдается возбуждающее действие на рецепторный аппарат биологически активных точек с последующей центростремительной импульсацией, приводящей к изменению деятельности вегетативной, эндокринной и иммунной систем. В организме формируется острая реакция, которая характеризуется развитием кожно-висцеральных рефлексов, общей реакцией, приводящих к повышению адаптационно-приспособительных, трофических, защитных функций организма [156, 158].

Положительное влияние КВЧ-излучения установлено при воздействии на зону тимуса у пациентов с различными заболеваниями [102].

Использование ЭМИ КВЧ способствовало восстановлению веса вилочковой железы, подвергшейся рентгеновскому облучению, в более короткие сроки. Использование этого физического фактора позволило предотвратить изменение в количественном и качественном составе полиненасыщенных жирных кислот в тимусе [265].

Восстановление состава жирных кислот в тимоцитах, модификация их состава в опухолевой ткани под влиянием ЭМИ КВЧ у мышей может иметь решающее значение в механизме противоопухолевого эффекта электромагнитного излучения [263, 264].

Известно, что длительное применение НИ ЭМИ КВЧ вызывало изменение пространственной организации хроматина в тимоцитах и спленоцитах мыши, а также способствовало снижению неспецифической воспалительной реакции гиперчувствительности замедленного типа. В норме и на фоне воспалительного процесса увеличивается число $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов в тимусе животных. Активация экспрессии генов интерферона (ИФН)- γ как в тимоцитах, так и в спленоцитах мышей наблюдается при воспалительном процессе. После воздействия НИ ЭМИ КВЧ увеличивались экспрессия генов ИЛ-1 β и ИФН- γ в тимоцитах, генов ИЛ-1 β , ИЛ-10 и ФНО α в спленоцитах. Это свидетельствует об участии фактора транскрипции NF-kB в реализации эффектов излучения [27, 28, 69].

Воздействие КВЧ волнами *in vivo* на тимус животных приводило к повышению содержания Т-клеток в селезенке и В-клеток в лимфоузлах и периферической крови. Установлен феномен фазозависимости иммуномодулирующего эффекта микроволнового облучения. Воздействие на тимус в индуктивном периоде снижает интенсивность продуцирования IgE-антител, тогда как облучение в продуктивной фазе иммуногенеза оказалось неэффективным. При воздействии микроволн на область проекции щитовидной железы выявлялась активация пролиферативных процессов в лимфоидной ткани, резкое увеличение общего процента Т-клеток в селезенке, значительное повышение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgG в сыворотке крови [90].

КВЧ-терапия области грудины повышает активность вилочковой железы и звено Т-супрессоров. Воздействие КВЧ волнами битемпорально и на область тимуса у пациентов с ревматоидным артритом, получавших поддерживающую нестероидную терапию, способствует повышению относительного и абсолютного количества Т-супрессоров. Установлена нормализация уровня IgG, IgA, ЦИК. В результате депрессии гуморального звена иммунной системы происходит уменьшение степени аутоиммуноагрессии [154].

Установлено, что КВЧ волны (электромагнитные волны крайне высокой частоты) дозозависимо стимулируют формирование гуморального иммунного ответа и развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, индуцированных различными антигенами при воздействии на область селезенки здоровых животных [125]. В результате изучения динамики секреторной активности клеток, продуцирующих ФНО- α , под воздействием НИ КВЧ излучения установлено, что макрофаги и

спленоциты имеют разную чувствительность к этому физическому фактору [135].

Из представленных данных становится ясно, что направленность и выраженность действия КВЧ волн на иммунную систему зависят от исходных показателей иммунного статуса. При использовании этого физиотерапевтического воздействия следует учитывать дозы и режимы облучения, локализации воздействия, а также от этапа иммуногенеза [90]. Волны этого диапазона могут оказывать стимулирующее или угнетающее влияние на процессы иммуногенеза, в связи с чем возможно их использование в качестве индуктора супрессии или стимуляции иммунной реактивности организма.

2.1.3.3 Лечебные эффекты крайневысокочастотной терапии

Установлено, что курс КВЧ-терапии на фоне базисной терапии в условиях предгорья у пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести приводит к положительной клинической динамике. Наблюдалось сокращение дневных и ночных симптомов астмы, повышение физической активности, снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия. При этом выявлено улучшение функции внешнего дыхания, повышение уровня контроля над течением заболевания на фоне снижения дозы β_2 -агонистов, увеличения уровня кортизола и числа зрелых Т-лимфоцитов. В сыворотке крови повышался уровень ИЛ-2 и $INF-\gamma$, снижался уровень общего IgE [10].

КВЧ-терапия ($42,19 \pm 0,10$ ГГц; 7,1 мм) улучшает состояние бронхиальной проходимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов при различной степени их обструкции. Установлено нормализующее влияние на работу симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. КВЧ-пунктура у пациентов с бронхиальной астмой с легким, среднетяжелым и тяжелым течением уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания. При легком течении заболевания эффективность КВЧ-терапии значительно выше, чем при тяжелом течении. Применение КВЧ-терапии у пациентов с бронхиальной астмой на фоне базисного медикаментозного лечения повышает эффективность и достижение контролирования заболевания [13].

Сочетанное применение КВЧ-волн (длина волны 5,6 мм) на биологически активные точки с НИЛИ инфракрасного спектра (длина волны 0,89 мкм) в комплексной терапии пациентов с бронхиальной астмой способствует ранней нормализации клинико-лабораторных признаков обострения. В результате этого воздействия наблюдается улучшение функции внешнего дыхания, удлиняются сроки ремиссии по сравнению со стандартной медикаментозной терапией, становится возможной более ранняя отмена бронхолитиков либо снижение их дозы [37]. Используют

ние КВЧ-акупунктуры у пациентов с бронхиальной астмой способствует сокращению числа обострений заболевания [352].

Применение КВЧ-лазеропунктуры у пациентов с бронхиальной астмой, имеющих в качестве сопутствующей патологии хронический риносинусит, способствует восстановлению дыхательной функции полости носа. В клинической картине бронхиальной астмы наблюдается сокращение количества эпизодов бронхообструкции, улучшение и восстановление дренажной функции бронхов, удлинение периодов ремиссии [96, 136].

Известно, что ОРИ, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом часто являются пусковым моментом в развитии бронхиальной астмы. Использование КВЧ-терапии ($42,19 \pm 0,10$ ГГц; 5,6 мм) является эффективным методом, способствующем сокращению продолжительности заболеваний и частоты бактериальных осложнений [119].

Использование этого метода лечения приводит к сокращению заболеваемости ($p < 0,01$), уменьшению средней продолжительности одного эпизода болезни ($p < 0,01$), частоты бактериальных осложнений ($p < 0,05$). тивным синдромом острые респираторные инфекции, сопровождающиеся, являются одним из провоцирующих факторов развития бронхиальной астмы. КВЧ-терапия ($42,19 \pm 0,10$ ГГц; 5,6 мм) является эффективным методом профилактики острых респираторных заболеваний в детском возрасте. Использование этого метода лечения приводит к сокращению заболеваемости ($p < 0,01$), уменьшению средней продолжительности одного эпизода болезни ($p < 0,01$), частоты бактериальных осложнений ($p < 0,05$). Профилактический эффект КВЧ-терапии у часто болеющих острыми респираторными заболеваниями детей связан с повышением исходно сниженного уровня Т-лимфоцитов как в абсолютном ($p < 0,05$), так и в относительном ($p < 0,01$) значениях за счет Т-хелперной субстанции, увеличением иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$). В гуморальном звене наблюдается повышение ($p < 0,05$) исходно сниженной концентрации сывороточных иммуноглобулинов А и G и уменьшение ($p < 0,05$) исходно повышенного уровня иммуноглобулина М [119].

В ряде исследований представлены данные о том, что КВЧ-терапия улучшает качество жизни пациентов с бронхиальной астмой, уменьшает симптомы заболевания, ограничивает использование лекарственных средств [218]. Электромагнитное излучение КВЧ-диапазона при воздействии на организм вызывает широкий спектр биологических и физиологических реакций, не выходящих за пределы физиологической нормы и направленных на улучшение общей реактивности и повышение резистентности организма [29].

Использование этого физического фактора возможно в профилактике и терапии различных заболеваний с целью повышения эффек-

тивности лечения, снижения риска возникновения побочных эффектов [396].

Однако, несмотря на существование многих гипотез о механизмах ЭМИ КВЧ воздействия на молекулярном и клеточном уровнях, нет четких данных, которые могли бы объяснить все многообразие эффектов этого физиотерапевтического метода [263]. Требуются дальнейшие исследования по изучению механизма действия КВЧ волн с целью разработки новых схем и методов лечения, направленных на различные процессы, происходящие в организме для восстановления нарушенных параметров гомеостаза [218].

Несмотря на то что в настоящее время нет достаточных научных обоснований механизма лечебного действия КВЧ-излучения, метод находит применение в практике лечения различных заболеваний [158].

2.1.4 Использование ультразвука в медицине с лечебной целью

2.1.4.1 Механизм действия ультразвука и его влияние на организм

Использование ультразвука в физиотерапии началось в 40-50-ых годах двадцатого века, в течение последних лет достигнут значительный рост в применении этого метода в медицине [259, 359].

Ультразвук – это упругие механические колебания частотой выше 16 кГц. Частота ультразвука показывает число полных колебаний в секунду и является одной из важнейших его характеристик. Измеряется этот показатель в герцах (Гц) или кратных величинах. В физиотерапевтической практике используется ультразвук в диапазоне 22-44, 880 и 2640 кГц [12, 121, 157]. Глубина проникновения ультразвуковых колебаний в диапазоне частот 22-44 кГц составляет 10-15 см, при частоте 880 кГц – 5-6 см, при частоте 2640 кГц – 1-1,5 см [154]. При импульсном режиме используют импульсы продолжительностью 0,5; 1; 2; 4 и 10 мс с частотой их заполнения 1 и 3 МГц, частота следования импульсов 16, 48, 50 и 100 Гц. [50].

При распространении ультразвука в биологических тканях наблюдается уменьшение его амплитуды вследствие поглощения. Поглощение ультразвуковых колебаний в однородных тканях зависит от их свойств (плотности, вязкости). Большая вязкость ткани способствует большему поглощению энергии и более сильному затуханию ультразвука. В организме человека наименьшая поглощающая способность характерна для подкожно-жировой клетчатки, наибольшая наблюдается при прохождении через мышцы, внутренние органы и нервную систему.

Поглощение ультразвуковой энергии усиливается на границе различных тканей [12, 121, 122, 154].

Низкочастотная ультразвуковая (НУЗ) терапия основана на использовании ультразвука частотой до 100 кГц, и имеет ряд особенностей по сравнению со средне- и высокочастотным ультразвуком. Ультразвук низкой частоты поглощается тканями слабее, чем высоко- и среднечастотный, но при этом проникает в организм на значительно большую глубину. Полагают, что глубина проникновения ультразвуковых колебаний такой частоты может составить 16-24 см [153, 154].

НУЗ обладает разрыхляющим и деполимеризующим действием, воздействуя на ткани, вызывает в них ряд первичных изменений: колебательное движение частиц, возникновение акустических потоков, образование свободных радикалов и др. Низкочастотный ультразвук (НУЗ) является физиологическим раздражителем механорецепторов, прежде всего телец Фатер-Пачини, которые обеспечивают разнообразные реакции организма [153, 154, 155].

Механизм лечебного действия ультразвука на организм человека включает:

- механическое действие ультразвука, которое связано с высокочастотными колебаниями частиц ткани, контактирующих с ультразвуковым излучателем [29]. При этом в ткани происходит микровибрация, что оказывает стимулирующее действие на клетки, способствует повышению проницаемости клеточных мембран, изменению микроциркуляции. Наблюдается также повышение чувствительности клеток к физическим и химическим агентам [154].

- тепловое действие ультразвука обусловлено трансформацией части поглощенной энергии ультразвуковых волн в тепло. Незначительное повышение температуры тканей (до 10 °C) сопровождается изменением активности ферментов, скорости биохимических реакций, диффузионных процессов и местного кровообращения. Основное образование тепла происходит не равномерно во всей толще ткани, а преимущественно на границах раздела сред и структур (Улащик). [29, 158].

- физико-химическое действие УЗ проявляется в его влиянии на биохимические и биофизические процессы в организме. Происходит генерация свободных радикалов, образование биологически активных веществ (в первую очередь серотонина) [29, 50]. Под действием ультразвука наблюдаются конформационные изменения макромолекул, белков, мембран лизосом и клеток. Активность окислительных ферментов повышается, работа гидролитических ферментов снижается. Активизируются ионы, ферменты, гормоны и цитокины, переходя в свободное состояние [136].

Эти изменения во многом определяют стимулирующее влияние ультразвука на процессы физиологической и репаративной регенерации [385].

Установлены разнообразные клинические эффекты ультразвука. Выделяют противовоспалительный, спазмолитический, метаболический, дефибрирующий, десенсибилизирующий эффект [50, 121]. Под воздействием ультразвука установлено повышение устойчивости организма к гистаминовому шоку, анафилактической и аллергической реакции [29]. УЗ в терапевтических дозах способен умеренно расширять кровеносные сосуды, усиливать кровообращение [404]. Установлено, что этот физический фактор стимулирует тканевое дыхание, нормализует углеводный, жировой и минеральный обмен [155]. Ультразвук низкой частоты подавляет липогенез [322]

Под влиянием ультразвука наблюдается увеличение в крови адренотропного гормона и 11-оксикортикостероидов, в то время как через 4 часа после озвучивания установлено снижение уровня инсулина. Повышение содержания в крови адренотропного гормона и 11-оксикортикостероидов, инсулина и серотонина установлено через 12 часов [136].

После воздействия ультразвуком на кожу наблюдается развитие быстро проходящего слабо выраженного экссудативного (асептического) воспаления. Установлено увеличение тучных клеток, повышения уровня кислых мукополисахаридов, продолжительность жизни камбиальных клеток становится больше. В тоже время, улучшаются реактивные свойства кожи, повышается активность кожных желез [12, 78, 121, 122].

При воздействии ультразвуком в экссудативную стадию воспаления наблюдается активация лизосомальных ферментов макрофагов, что способствует быстрому очищению воспалительных очагов от клеточного детрита. Повышение энзиматической активности клеток, их метаболизма происходит в пролиферативную и репаративную стадии воспаления. Выявленные изменения способствуют улучшению регенерации тканей, быстрому заживлению трофических язв, ран [158].

Ультразвук способствует омоложению клеточного состава и волокнистых структур соединительной ткани, что приводит к улучшению ее функции [29, 158].

Установлено, что вследствие развития разнообразных эффектов в тканях после воздействия ультразвуком низкой частоты, наблюдается анальгезирующий эффект [385].

Ультразвук малой интенсивности в импульсном режиме является катализатором физико-химических, энзиматических и трофических процессов [29].

Ультразвук низкой частоты (НУЗ) улучшает остеогенез, что ускоряет заживление переломов костей [322].

Согласно литературным данным, биологическое действие ультразвука характеризуется сочетанием тиксотропного действия, микровибрации, структурных эффектов, изменения рН тканей, резонансных явлений и т.д. [136].

2.1.4.2 Особенности ультразвукового воздействия на иммунную систему

Известно, что ультразвук оказывает влияние на многие системы организма, в том числе на систему иммунитета. Этот физический фактор способен стимулировать или угнетать иммунный ответ. В качестве средства иммуностимуляции ультразвуковое воздействие используется чаще [103, 155]. Иммуномодулирующий эффект этого физического фактора зависит от места, интенсивности, продолжительности воздействия, что подтверждается рядом экспериментальных исследований и клинических наблюдений [154].

Установлено, что низкочастотный ультразвук (НУЗ) стимулирует неспецифическую резистентность организма, улучшает количественное содержания и функциональную активность клеточных и гуморальных факторов иммунной системы. Высокочастотный ультразвук (ВУЗ) оказывает положительное действие на показатели клеточного иммунитета [62].

Ультразвук положительно влияет на специфическую (иммунологическую) реактивность, запуская разнообразные механизмы, которые нормализуют внутреннюю среду организма и способствует развитию гомеостатических, восстановительных и защитно-приспособительных реакций [121, 122].

Согласно результатам различных исследований, иммунокорригирующее влияние ультразвука связано с улучшением микроциркуляции, а также с изменением биосинтеза нейrogормонов и других биоактивных соединений [29, 153]. Этот физический фактор оказывает прямое воздействие на иммунокомпетентные клетки крови, вызывая изменения свойств поверхности Т-лимфоцитов, стимулирует спонтанное розеткообразование при озвучивании (880 кГц) лейкоцитов доноров. Аналогичный эффект установлен и у пациентов с ревматоидным артритом и с В-формами хронических лейкозов [29, 103]. Ультразвук влияет на функциональную активность эритроцитов и лейкоцитов, [123] усиливает миграцию и пролиферацию лимфоцитов [102, 103]. Установлено снижение ротации и адгезии лейкоцитов в венах под воздействием данного физического агента [136, 157].

После озвучивания лимфоцитов крови ($0,15 \text{ Вт/см}^2$) *in vitro* в течение 15 минут выявлено повышение на 60-100 % способности Т-лимфоцитов образовывать «активные» розетки с эритроцитами барана с одновременным увеличением количества эритроцитов в розетке. Влияние на В-лимфоциты не установлено, что вероятно характеризует значительную избирательность действия ультразвука. Концентрация или аффинность «рецепторно-активных» Т-лимфоцитов увеличивалась. Считают, что в клетках изменяется концентрация циклических нуклеотидов и экспрессия некоторых рецепторов под влиянием УЗ [90, 136].

При иммунодефицитах ультразвук способствует нормализации уровня Т-лимфоцитов в периферической крови, восстановлению патоморфологических изменений в селезенке, тимусе и лимфатических узла [34, 35]. При пострadiационных иммунодефицитных состояниях наблюдалась стимуляция лейкопоза, улучшение рецепторных характеристик Е-лимфоцитов, увеличение продукции лизоцима [154].

Происходит изменение фагоцитарной и презентирющей функции макрофагов. Ультразвук стимулирует макрофаги, повышая их хемотаксис и фагоцитоз [102, 103]. В ряде исследований излагаются факты, свидетельствующие о дозозависимом характере ультразвукового воздействия на макрофаги. Ультразвук низкой интенсивности активизирует фагоцитирующие клетки, высокой интенсивности – угнетает [413].

Полагают, что презентирющая функция фагоцитов под воздействием ультразвука усиливается. Зафиксировано повышение активности аденилатциклазы (АЦ) в плазматической мембране макрофагов после озвучивания, а следовательно, и активация цАМФ [136, 157].

Установлено влияние ультразвука низкой частоты (НУЗ) на апоптоз клеток, что может быть использовано в терапии злокачественных новообразований [257]. Под влиянием НУЗ (низкоинтенсивным ультразвуком) при лечении меланом у мышей наблюдалось увеличение уровня CD68 и уменьшение CD163. Уровень цитокинов INF-гамма ФНО-альфа и ИЛ-10 значительно увеличивался, что может способствовать апоптозу опухолевых клеток [192].

Авторы другого исследования демонстрируют следующие данные. Уменьшение индуцированной опухолью иммуносупрессии путем снижения синтеза иммуносупрессивных цитокинов наблюдалось при однократном воздействии высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком при злокачественной опухоли. Наблюдалось снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-бета1), трансформирующего фактора роста -бета2 (TGF-бета 2), интерлейкина 6 (IL-6) и интерлейкина 10 (IL-10). Эти данные, вероятно, свидетельствуют о стимуляции противоопухолевого иммунитета после применения высокоинтенсивного ультразвука у пациентов с онкопатологией [192, 224].

В исследованиях представлены данные о снижении синтеза иммуносупрессивных цитокинов при однократном воздействии высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (ВУЗ) при злокачественной опухоли. Наблюдалось снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-бета1), трансформирующего фактора роста -бета2 (TGF-бета 2), интерлейкина 6 (IL-6) и интерлейкина 10 (IL-10). Полученные данные свидетельствуют о стимуляции противоопухолевого иммунитета после применения ультразвука, указанной частоты, у пациентов с онкопатологией [224].

Использование высокоинтенсивного ультразвука при онкопатологии приводило к значительному увеличению количества цитотоксических Т-лимфоцитов, наряду со значительным увеличением IFN-gamma и TNF-alpha. Учитывая полученные данные, этот вид ультразвука может активировать опухолеспецифические Т-лимфоциты, стимулируя противоопухолевые клеточные иммунные ответы в опухоли мышей [277].

Коррекция иммунного дисбаланса наблюдалась у пациентов с хроническим простатитом под влиянием ультразвука [154, 155].

При хронических тонзиллитах ультразвуковая терапия через 1-3 месяца способствовала увеличению бласттрансформации лимфоцитов на микробные антигены, синтезу IgA, однако наблюдалось уменьшение количества IgM- и IgG-содержащих клеток. Повышение выживаемости при анафилаксии установлено у сенсibilизированных морских свинок предварительно подвергшихся воздействию ультразвука. Ультразвук, вероятно, способен снижать чувствительность тканей к гистамину, чем и объясняется противоаллергическое действие этого физического фактора [136].

При хронических тонзиллитах ультразвуковая терапия способствовала увеличению бласттрансформации лимфоцитов на микробные антигены, синтезу IgA, при этом уменьшалось количество IgM- и IgG-содержащих клеток [102, 136].

Предполагают, что ультразвук способен снижать чувствительность тканей к гистамину, чем и объясняется противоаллергическое действие этого физического фактора [90, 136].

При воздействии НУЗ на легочную ткань наблюдалось повышение функциональной активности клеток и усиление иммунологических и защитных реакций организма по данным электронной микроскопии [29].

2.1.4.3 Изменения, возникающие в иммунокомпетентных органах, под действием ультразвука

Согласно литературным данным, воздействие ультразвука на органы и системы определяется их исходным функциональным состояни-

ем. Повышение функциональной активности наблюдается при нормальной или сниженной функции органа. Торможение активности установлено при применении ультразвука в терапевтических дозировках на фоне гиперфункции органа. Ультразвук вызывает разнообразные иммунологические эффекты, которые наиболее сильно проявляются при воздействии на область проекции иммунокомпетентных органов [122].

Стимуляция индукции клеточного и гуморального иммунитета на Т-зависимые и Т-независимые антигены наблюдалась при озвучивании области селезенки здоровых крыс. Интенсивный иммуностимулирующий эффект установлен при многократном воздействии ультразвуком в течение 60 или 120 с. Установленные изменения сохранялись в течение 3-7 дней после озвучивания [153, 154, 155]. При однократном непродолжительном воздействии ультразвука на область проекции селезенки наблюдалось увеличение количества антителообразующих и розеткообразующих клеток по сравнению с контролем [159].

Повышение концентрации лизоцима и комплемента в сыворотке крови установлено после воздействия ультразвуком ($0,4 \text{ Вт/см}^2$) на область проекции селезенки крыс. Озвучивание селезенки мышей способствовало активации факторов неспецифической резистентности в ранние сроки [155].

При озвучивании ультразвуком через кожу зону проекции селезенки в непрерывном режиме при интенсивности УЗ от 0,2 до $0,4 \text{ Вт/см}^2$ в течение 3-5 мин 1 раз в день в течение 10 дней у пациентов с БА способствовало положительной клинической и иммунологической динамике [102].

Установлено, что при низком исходном уровне Т-лимфоцитов после озвучивания наблюдалось повышение их количества у большинства пациентов. Увеличение процентного содержания Т-лимфоцитов, экспрессирующих Fc-рецепторы к IgG (Т-супрессоры) при отсутствии динамики количества Т-лимфоцитов выявлено у этих пациентов. В клинической картине положительная динамика наблюдалась после 5 процедур, уменьшалось количество сухих хрипов при аускультации, снижался коэффициент бронхообструкции [103].

Озвучивание области проекции вилочковой железы повышало активность образования антител в селезенке, способствовало их накоплению в сыворотке крови, при этом уменьшался синтез иммуноглобулинов класса Е и выход иммунокомпетентных клеток из депо [156]. При воздействии на область проекции тимуса наблюдался преимущественно стимулирующий эффект, при озвучивании области надпочечников эффект супрессорный [35, 157].

Воздействие ультразвуком терапевтических дозировок на область небных миндалин и лимфатических узлов у собак приводило к кратковременной депрессии иммуногенеза. Через 2-3 недели наблюдалась

усиление образования макроглобулинов к корпускулярным антигенам. У мышей ультразвук способствовал повышению содержания Т-лимфоцитов в периферической крови и интенсивности антителогенеза при иммунизации. Наблюдалась гипертрофия Т-зависимых зон в лимфатических узлах и селезенки, усиливалась экспрессия рецепторов на лимфоцитах [157].

Озвучивание лимфатических узлов, матки, яичника морских свинок в дозе 0,2 Вт/см² вызывало усиление пролиферации клеток плазматического ряда. Доза 0,6 Вт/см² способствовало длительному угнетению плазматитарной реакции. Ультразвук интенсивностью 2,4 Вт/см² у кроликов вызывал угнетение антителообразования в регионарных лимфатических узлах [136].

Установлено угнетение продукции провоспалительных простагландинов и интерлейкинов (фактор некроза опухоли), усиление афферентной (ИЛ-1, ИЛ-6) межклеточной сигнализации и активация реакций клеточного (ИЛ-2) и гуморального (ИЛ-4) иммунитета после воздействием ультразвуком низкой интенсивности области рукоятки грудины [130, 206, 360].

2.1.4.4 Применение ультразвука при бронхолегочной патологии

Ультразвуковую терапию считают одним из наиболее распространенных и высокоэффективных методов современной физиотерапии, который используется в лечении различных заболеваний. У детей ультразвук применяют с двухлетнего возраста. Рекомендуют проводить процедуры через день в импульсном режиме в малых дозировках, при общей продолжительности процедуры не более 10 мин. УЗ-терапию ускоряет восстановление тканей, уменьшает болевой синдром за счет использования тепловых и нетепловых эффектов [385].

Распространение УЗ из одной среды в другую подчиняется законам распространения света: часть энергии проходит во вторую среду, часть - отражается. Чем больше различаются величины акустического сопротивления двух сред, тем больше отражение ультразвуковой волны на границе раздела [29].

Изучение лечебных возможностей ультразвука низкой частоты (НУЗ) (44 кГц) при заболеваниях бронхолегочной системы является целесообразным. Это связано с большой проникающей способностью низкочастотных ультразвуковых колебаний, в том числе и в воздушной среде, и возможностью оказывать не только рефлекторное, но и непосредственно влиять на патологически измененные бронхолегочные структуры. Эти лечебные эффекты НУЗ будут способствовать повышению эффективности терапии [62].

По данным электронной микроскопии, влияние УЗ малой интенсивности на лёгочную ткань проявляется повышением функциональной активности клеток и усилением иммунологических и защитных реакций организма. У пациентов с бронхиальной астмой ультразвуковая терапия оказывает бронхоспазмолитическое действие. При хроническом бронхите и пневмонии наблюдается рассасывание инфильтратов, улучшение внешнего дыхания, уменьшение сенсибилизации организма к микробной флоре [29].

В период ремиссии у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом выявляется персистирующий воспалительный процесс, нарушения бронхиальной проходимости различного генеза, кардиогемодинамики, иммуногенеза, хроническая интоксикация. В связи с частыми и длительными обострениями эти пациенты вынуждены практически пожизненно пользоваться большим количеством медикаментозных средств, действие которых направлено на то или иное звено патогенеза заболевания и часто приводит к аллергическим, токсическим реакциям и осложнениям [62]. Применение низкочастотного ультразвука, особенно при расширенной локализации воздействия, вызывает благоприятную перестройку легочной кардиогемодинамики, заключающуюся в уменьшении сосудистого сопротивления, стимуляции венозного оттока, увеличении интенсивности легочного кровообращения и сократительной способности миокарда правого желудочка, в то время как гемодинамические сдвиги при использовании ультразвука высокой частоты проявляются лишь уменьшением сосудистого сопротивления и венозного застоя в системе малого круга кровообращения. Курсовое применение ультразвука высокой частоты вызывает улучшение проходимости только крупных бронхов. НУЗ-терапия показана больным хроническим катаральным обструктивным бронхитом в фазе полной и неполной ремиссии и гнойно-обструктивным в фазе ремиссии, при наличии дыхательной недостаточности I и II ст. ВУЗ можно назначать пациентам с катаральным обструктивным бронхитом в фазе ремиссии с обструкцией крупных бронхов и минимальными нарушениями легочной гемодинамики [62, 157].

У пациентов с хронической бронхолегочной патологией даже в период ремиссии наблюдается персистирующий воспалительный процесс, нарушение бронхиальной проходимости различного генеза, кардиогемодинамики, иммуногенеза, хроническая интоксикация. Длительный прием большого количества лекарственных средств приводит к аллергическим, токсическим реакциям и осложнениям. Применение НУЗ вызывает благоприятную перестройку легочной кардиогемодинамики, увеличении интенсивности легочного кровообращения и сократительной способности миокарда правого желудочка. Применение НУЗ на об

ласть грудной клетки способствует улучшению бронхиальной проходимости и повышению легочных объемов [62, 154, 157].

При лечении ультразвуком пациентов с хроническим бронхитом и хронической пневмонией отмечается снижение сенсибилизации организма к бактериальным антигенам, а также повышение активности факторов естественной резистентности организма: комплемента, β -лизинов, лизоцима. Низкочастотный ультразвук способствует нормализации показателей иммунитета и иммунобиологической реактивности организма у больных с гнойно-септическими заболеваниями [153].

Заключение

Таким образом, ультразвуковое излучение оказывает значительное иммуностимулирующее воздействие на клеточные и гуморальные реакции иммунной системы. При наличии исходной иммунной недостаточности, оказываемые этим физическим фактором эффекты, являются положительными. Воздействуя на иммунокомпетентные клетки, происходит повышение проницаемости клеточных мембран, вследствие чего возрастает доставка кислорода и питательных веществ в иммуоциты. В организме формируются условия для более быстрого протекания различных ферментативных процессов благодаря снижению энергетических барьеров реакций и обнаружению активных центров ферментов. Результирующим моментом является активация процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [90].

Несмотря на значительные успехи в исследовании ультразвукового воздействия на систему иммунитета, механизм действия этого физического фактора как иммуномодулятора требует дальнейшего изучения. Исследования в этом направлении позволят более широко использовать ультразвук с целью неспецифической коррекции иммуногенеза [370].

Приведенные выше сведения обосновывают актуальность разработки новых эффективных немедикаментозных методов лечения с патогенетической направленностью действия, что способствует мобилизации неспецифических факторов защиты и функциональных резервов организма. В тоже время использование физических методов лечения и реабилитации пациентов приводит к сокращению использования лекарственной терапии, что особенно актуально у пациентов с хронической патологией [62].

2.1.5 Аутосеротерапия, как метод лечения и профилактики бронхиальной астмы

Основу патогенеза бронхиальной астмы составляют иммунологические изменения, наблюдающиеся в организме. В лечении этого аллергического заболевания широко используется фармакотерапия, однако, учитывая патогенетические особенности бронхиальной астмы, акту-

ально включать в лечение различные методы иммунокоррекции. Одним из методов неспецифической активной подавляющей иммунотерапии является аутосеротерапия [103]. Метод аутосеротерапии заключается в ежедневном внутривенном введении пациенту собственной сыворотки крови. Установлено, что сыворотка крови является источником биологически активных метаболитов, в ней содержатся гистамин, серотонин, простагландины, цитокины и др. [104].

В острый период заболевания сыворотка содержит антитела, медиаторы аллергии и цитокины, биологически активные метаболиты, являющиеся участниками аллергического воспаления. В этот период у пациента получают аутосыворотку, лечение проводят в период ремиссии [141].

При аллергической патологии, введение сыворотки в организм пациента приводит к «десенсибилизации» его к соответствующим биологически активным веществам, оказывая как местный, так и системный иммунокорригирующий эффект. Считают, что в основе этого процесса лежит способность организма синтезировать антитела к уже имеющимся в сыворотке крови антителам к определенному антигену, то есть происходит идиотип-антиидиотипическое взаимодействие. Этот эффект аутосеротерапии наиболее вероятен при высоких уровнях IgE в сыворотке крови пациентов [100, 151].

Формирование идиотип-антиидиотипического ответа происходит следующим образом. Антитела к одному и тому же антигену синтезируются разными клонами лимфоцитов, при этом несколько отличающихся по строению друг от друга. В активных центрах этих антител располагаются уникальные антигенные детерминанты, которые присущи только этому клону лимфоцитов – идиотопы. Совокупность всех идиотопов определенного антитела называют идиотипом. В процессе формирования иммунного ответа первоначально синтезируются антитела первого поколения, которые направлены к определенному антигену – идиотипические антитела. Затем к их активным центрам происходит образование антител второго поколения. Эти антитела и называют антиидиотипические, они способствуют затуханию иммунного ответа, непосредственно блокируя антитела, которые несут идиотип [103].

Таким образом, этот метод иммунокоррекции оказывает положительное Ig-блокирующее влияние на специфические реакции при аллергическом воспалении, что способствует сокращению рецидивов заболевания [100].

Помимо этого, аутосеротерапия стимулирует систему инактивации биологически активных веществ посредством формирования анти-медиаторного и антиидиотипического ответа. Сыворотка пациента после курса лечения может блокировать непрямую деградацию тучных

клеток аллергеном, индуцированную сывороткой этого же пациента, полученной до лечения. [104].

Следует отметить, что в отличие от лекарственных средств, применяемых при лечении бронхиальной астмы, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, способствующих неспецифичному угнетению иммунного ответа, аутосеротерапия, вероятно, оказывает влияние на регуляторные клетки (T-reg), которые угнетают специфический IgE-ответ [149].

Эффективность метода доказана при аллергических заболеваниях у взрослых, продемонстрированы положительные клинические результаты, а также безопасность использования. Положительная динамика клинической картины после аутосеротерапии установлена при atopической бронхиальной астме, холодовой крапивнице, аллергическом рините [100, 103, 104].

У пациентов с хронической крапивницей положительный эффект после применения аутосеротерапии установлен сразу после окончания терапии, на 10-14 день лечения. Наблюдалось уменьшение симптомов крапивницы, улучшение качества жизни, сокращение применения лекарственных средств [20, 101, 106, 197, 198, 272, 344].

При использовании аутосеротерапии у детей с atopическим дерматитом приводило к снижению уровня IgE-антител к пищевым аллергенам и красителям. Учитывая эти данные, можно предположить, что этот механизм может быть одним из основных в реализации клинической эффективности этого метода [149].

Курс аутосеротерапии у детей с АД вызывал модуляцию спектра антител к красителям и пищевой добавке – натрия бензоату, а также к пищевым аллергенам. Высокие уровни IgE-антител у большинства детей снижались, при этом нередко возрастали уровни IgA- и IgG-антител. Рост этих антител не характерен для аллергии, их часто считают «блокирующими» [147, 151].

В литературе представлены данные об эффективности внутрикожной аутосеротерапии в комплексном лечении atopической БА. Наблюдалось снижение уровня IgE-антител к причинно-значимым аллергенам *D. Pteronyssinus* и *D. Farinae*. В тоже время, установлено снижение уровня антител класса IgG к этим аллергенам, а также уровня ТФР-β1. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования аутосеротерапии в качестве метода иммунокоррекции при бронхиальной астме [75, 76].

Установлена эффективность аутосеротерапии при иммунодефицитных состояниях, возникающих вторично у часто болеющих людей, при наличии хронического очага инфекции (патология ЛОР-органов, хронические бронхиты и др.) после применения аутосеротерапии наблюдалось сокращение числа случаев ОРИ, уменьшение частоты

обострения инфекционного процесса. Таким образом, использование этого метода лечения для коррекции иммунных нарушений является оправданным [70].

Возможность коррекция аллергического иммунного ответа под воздействием аутосеротерапии свидетельствует о перспективности использования этого метода как патогенетически обоснованного при различных аллергических заболеваниях.

Заключение

В патогенезе бронхиальной астмы принимают участие различные звенья иммунной системы. При аллергическом воспалении происходит активация тучных клеток, увеличение количества и активация эозинофилов, увеличение количества Т-лимфоцитов. При этом образуется большое количество цитокинов, хемокинов, цистеиниловых лейкотриенов, которые усиливают воспалительный ответ, усиливают снижение бронхиальной проходимости и гиперреактивность бронхов. Таким образом, несмотря на многообразие существующих методов терапии аллергических заболеваний, продолжается поиск методов иммунокоррекции, дополнительных возможностей для иммунореабилитации детей, основанных на анализе клинико-иммунологической и экономической эффективности, вида аллергической патологии, стадии болезни, наличия сопутствующих заболеваний, ранее проводимого лечения.

Выводы

1. В патогенезе БА играют значение различные клетки иммунной системы, ведущая роль при этом отводится дисбалансу в системе Т-хелперов, при этом наблюдается преобладание Т-хелперов 2-го типа и относительное снижение активности Т-хелперов 1-го типа.
2. Изменение количества и функции Treg способствуют развитию иммунных нарушений. $CD4^+CD25^+$ Т-клетки участвуют в поддержании баланса среди лимфоидных клеток, препятствуют избыточной активации иммунной системы, однако их роль в механизме формирования и регуляции иммунного ответа при бронхиальной астме изучена не полностью.
3. Показатели фенотипа базофилов при бронхиальной астме имеют ряд особенностей, дальнейшее изучение этих параметров иммунного статуса позволит установить новые диагностические критерии аллергических заболеваний.
4. Оценивая уровень эозинофилов при аллергических заболеваниях, следует определять ряд других показателей фенотипа эозинофилов, с целью более точной диагностики заболевания.
5. Существует несколько фенотипов БА, при этом для пациентов, имеющих определенный фенотип, характерно наличие общих клинических и биологических признаков заболевания, учет которых необходим для выбора адекватной терапии.

6. В лечении пациентов с бронхиальной астмой используется базисная терапия, а также лечение, направленной на купирование приступа бронхообструкции.
7. Лазерное излучение оказывает влияние на показатели иммунного статуса, а также улучшает клиническую картину бронхиальной астмы.
8. КВЧ-излучение может оказывать стимулирующее или угнетающее влияние на процессы иммуногенеза, в связи с чем возможно их использование в качестве индуктора супрессии или стимуляции иммунной реактивности организма.
9. Ультразвук вызывает разнообразные иммунологические эффекты, которые наиболее сильно проявляются при воздействии на область проекции иммунокомпетентных органов.
10. Аутосеротерапия является методом иммунокоррекции, который оказывает положительное Ig-блокирующее влияние на специфические реакции при аллергическом воспалении, что способствует сокращению рецидивов заболевания.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Исследование проходило по протоколу открытого контролируемого исследования в параллельных группах пациентов на фоне стандартной терапии основного заболевания. Работа проводилась на базе УЗ «Витебский областной детский клинический центр» Областная клиническая детская больница, педиатрическое отделение для лечения детей с аллергическими заболеваниями. Лабораторные исследования проводились на базе научно-исследовательской лаборатории Витебского государственного медицинского университета (заведующий лабораторией д.м.н., профессор С.С. Осочук). Нами проведено поэтапное клиническое обследование, схема которого представлена на рисунке 2.1.

В качестве базисной терапии, согласно протоколам обследования и лечения Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, назначены ингаляционные кортикостероиды в дозах, соответствующих степени тяжести заболевания, а также короткодействующие β_2 -агонисты по потребности. Низкие дозы и-ГКС составляют для детей 5 лет 100 мкг/сут, пациентов 6-11 лет – 100-200 мкг/сут, дети с 12 лет – 100-250 мкг/сут. Средние дозы для детей 5 лет составляют 200 мкг/сут, для детей 6-11 лет – 200-400 мкг/сут, для пациентов 12 лет и старше – 250-500 мкг/сут [270].

Все дети, включенные в исследуемую группу и группу сравнения, были отобраны методом случайной выборки с информированного согласия родителей.

В ходе работы будет исследовано:

I. Иммунный статус детей с атопической бронхиальной астмой, изучен эозинофильный фенотип заболевания.

II. Динамика иммунологических показателей в процессе используемой терапии (физиотерапевтическое лечение, аутосеротерапия, базисное лечение).

III. Основные исследуемые аналитические признаки:

1. Клиническая картина бронхиальной астмы.

2. Фенотип лимфоцитов, базофилов, эозинофилов ($CD3^+$; $CD4^+$; $CD4^+CD25^+$; $CD19^+$; $CD19^+23^{++}$; $CD203c^+$; $CD203c^+CD63^+$; $CD203c^+IgE^+$; $Fc\epsilon RI^+$; $CD23^+IgE$).

3. Уровень IgE-антител к бытовым, эпидермальным, пищевым аллергенам у детей с бронхиальной астмой.

IV. Группы обследованных пациентов.

- 1. Дети с аллергической бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет.
- 2. Дети без аллергических заболеваний (пациенты, поступавшие для плановых травматологических операций).

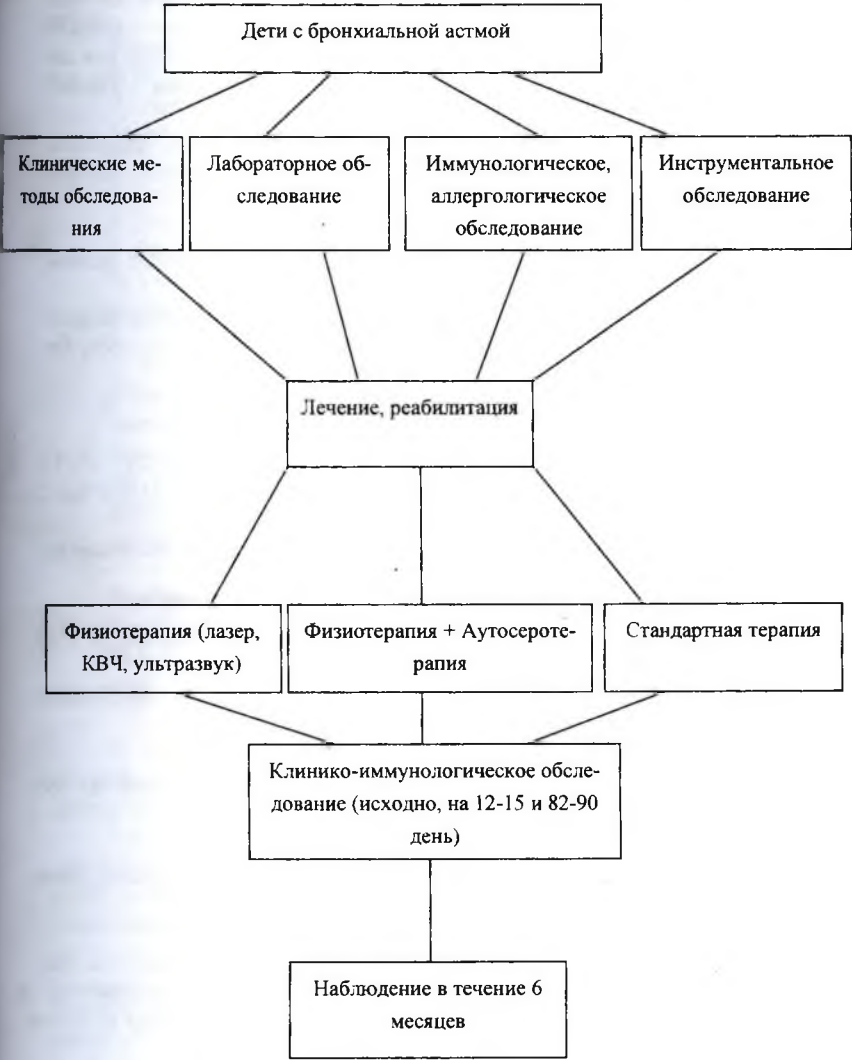


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

В качестве базисной терапии, согласно протоколам обследования и лечения Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, назначены ингаляционные кортикостероиды в дозах, соответствующих степени тяжести заболевания, а также короткодействующие β_2 -агонисты по потребности. Низкие дозы и-ГКС составляют для детей 5 лет 100 мкг/сут, пациентов 6-11 лет – 100-200 мкг/сут, дети с 12 лет – 100-250 мкг/сут. Средние дозы для детей 5 лет составляют 200 мкг/сут, для детей 6-11 лет – 200-400 мкг/сут, для пациентов 12 лет и старше – 250-500 мкг/сут [270].

Все дети, включенные в исследуемую группу и группу сравнения, были отобраны методом случайной выборки с информированного согласия родителей.

В ходе работы будет исследовано:

I. Иммунный статус детей с atopической бронхиальной астмой, изучен эозинофильный фенотип заболевания.

II. Динамика иммунологических показателей в процессе используемой терапии (физиотерапевтическое лечение, аутосеротерапия, базисное лечение).

III. Основные исследуемые аналитические признаки:

1. Клиническая картина бронхиальной астмы.

2. Фенотип лимфоцитов, базофилов, эозинофилов ($CD3^+$; $CD4^+$; $CD4^+CD25^+$; $CD19^+$; $CD19^+23^{++}$; $CD203c^+$; $CD203c^+CD63^+$; $CD203c^+IgE^+$; $Fc\epsilon RI^+$; $CD23^+IgE$).

3. Уровень IgE-антител к бытовым, эпидермальным, пищевым аллергенам у детей с бронхиальной астмой.

IV. Группы обследованных пациентов.

1. Дети с аллергической бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет.

2. Дети без аллергических заболеваний (пациенты, поступавшие для плановых травматологических операций).

2.2 Критерии включения и исключения детей из обследования

Пациенты, включенные в исследование в опытную группу, должны соответствовать следующим критериям:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 6 до 18 лет.

2. Документально подтвержденный диагноз бронхиальной астмы.

3. Отсутствие терапии системными глюкокортикостероидами.

4. Получение письменного информированного согласия родителя на участие ребенка в исследовании.

Критерии включения в исследование детей контрольной группы

1. Дети в возрасте от 6 до 18 лет.

2. Пациенты, не имеющие аллергических заболеваний.
3. Пол мужской и женский.
4. Письменное информированное согласие родителей на включение в исследование, проведение лабораторного исследования образцов крови.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст менее 6 лет.
2. Наличие любых острых и декомпенсация хронических заболеваний.
3. Пациенты в бессознательном состоянии.
4. Выраженные нарушения функции печени, почек.
5. Геморрагические заболевания.
6. Онкологические заболевания.
7. Участие в каких-либо других клинических исследованиях в течение последних 6 месяцев.
8. Отказ от проведения лабораторных исследований.
9. Наличие противопоказаний к проведению физиотерапевтических методов лечения, а также к проведению аутосеротерапии (согласно используемым инструкциям, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь).
10. Употребление в течение последнего месяца иммунокорригирующих, антигистаминных, антибактериальных лекарственных средств.
11. Пациенты в бессознательном состоянии, тяжелое течение заболевания.

2.3 Клиническая характеристика обследованных пациентов

В ходе работы обследовано 168 детей в возрасте от 6 до 18 лет, средний возраст детей составил 10,00 лет [8,00; 14,00]. Все дети наблюдались по поводу atopической бронхиальной астмы.

Группу сравнения составили 37 детей без аллергической патологии в возрасте от 6 до 18 лет, средний возраст детей составил 9,50 лет [7,00; 13,00] (среди них 24 мальчика и 16 девочек), поступивших в травматологическое отделение УЗ «Витебский областной детский клинический центр» Областная клиническая детская больница. Дети контрольной группы не имели аллергических заболеваний и аллергических реакций в анамнезе. Пациенты поступали для плановых оперативных вмешательств (врожденная сухожильно-мышечная косолапость и др.).

Дети, включенные в исследование, обследованы клинически и лабораторно, согласно протоколам:

- сбор данных анамнеза (анамнез жизни и заболевания, семейный и аллергологический анамнез);

- клиническое обследование по органам и системам, оценка степени тяжести бронхиальной астмы, уровня контроля над заболеванием (АСТ, С-АСТ), качества жизни пациентов с бронхиальной астмой;

- общеклинические методы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, билирубин общий, прямой и непрямой, мочевины, креатинин, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, холестерин), анализ кала на яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз;

- аллергологическое обследование: уровень общего IgE, кожные скарификационные тесты с бытовыми, эпидермальными аллергенами, определение IgE-антител в сыворотке крови к бытовым, эпидермальным и пищевым аллергенам;

- определение фенотипа лимфоцитов, базофилов, эозинофилов методом проточной цитометрии: CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺CD25⁺, CD19⁺, CD19⁺CD23⁺⁺, CD203c⁺, CD203c⁺CD63⁺, CD203c⁺IgE⁺, FcεRI⁺, CD23⁺IgE⁺;

- инструментальные методы (СПГ, ЭКГ, ФЭГДС, УЗИ органов брюшной полости);

- осмотр врачей-специалистов (оториноларинголог, невролог, гастроэнтеролог и т.д. по показаниям).

2.4 Анализируемые показатели

Первичные конечные точки эффективности лечения

1. Количество бронхообструкций в течение проведения исследования (исходно, через 1, 3 и 6 месяцев от начала исследования).

2. Потребность в β₂-агонистах короткого действия (исходно, через 1, 3 и 6 месяцев от начала исследования).

3. Уровень контроля над симптомами бронхиальной астмы (исходно, через 1, 3 и 6 месяцев от начала исследования):

- для детей старше 12 лет - по вопроснику Тест по контролю над астмой (Asthma Control Test);

- для детей 6-11 лет - по вопроснику Тест по контролю над астмой у детей (The Childhood Asthma Control Test).

4. Продолжительность базисной терапии (исходно, через 3 и 6 месяцев от начала исследования).

5. Оценка качества жизни пациентов, включенных в исследование (исходно, через 1, 3 и 6 месяцев от начала исследования).

Вторичные конечные точки оценки эффективности:

1. Спирометрия (исходно, через 27-34, 82-90 дней от начала терапии).

2. Иммунограмма (исходно, через 12-15, 82-90 дней от начала терапии):

- относительное и абсолютное число $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов, $CD19^+$, $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов;

- относительное и абсолютное количество $CD203c^+$, $CD203c^+IgE^+$, $CD203c^+CD63^+$ базофилов;

- относительное и абсолютное количество $FceRI^+$, $CD23^+IgE^+$ эозинофилов.

3. Уровень специфических антител Е класса к аллергенам: клещ постельный *D. pteronyssinus* (d1), шерсть кошки (e1), шерсть собаки (e5), яичный белок (f1), молоко коровье (f2) в начале исследования и через 82-90 дней.

2.5 Клинико-anamnestические методы обследования детей с бронхиальной астмой

Обследование пациентов начинали с изучения анамнеза и клиники. При сборе аллергологического анамнеза учитывали время появления первых клинических симптомов заболевания: эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель, время его появления в течение суток (в ночные или предутренние часы), заложенность, чувство сдавления в грудной клетке. Выясняли появление или усиление симптомов после эпизодов контакта с аллергенами (при контакте с животными, клещами домашней пыли, пылевыми аллергенами), при контакте с триггерами (химические аэрозоли, табачный дым, резкий запах), при перепадах температуры окружающей среды, острых инфекционных заболеваниях дыхательных путей. При опросе уделяли внимание поведению ребенка при сильных эмоциональных и физических нагрузках (длительный кашель, обычно возникающий во время или через 5-10 минут после прекращения нагрузки). Обращали внимание на влияние и других факторов в развитии заболевания (частота ОРИ, жилищно-бытовые условия, характер вскармливания ребенка, аллергические реакции на продукты питания и лекарственные препараты, интенсивность физических нагрузок и сопутствующая патология). Учитывали характер и эффективность предыдущей терапии.

При сборе наследственного и семейного анамнеза выясняли наличие аллергических заболеваний (БА, АД, АР, крапивницы и др.) у кровных родственников (отца, матери и их родственников, братьев, сестер).

При оценке состояния здоровья детей оценивали наличие сопутствующей патологии: аллергического ринита, атопического дерматита, глистно-паразитарной инвазии, наличие хронических заболеваний.

При осмотре особое внимание уделялось выявлению признаков, характерных для бронхиальной астмы, наличие одышки, изменение формы грудной клетки, выявление коробочного звука при перкуссии, характерные аускультативные изменения (удлинение выдоха, свистящие хрипы).

В ходе обследования проводили анкетирование для определения качества жизни детей с бронхиальной астмой, обращали внимание на общее самочувствие и количество обострений заболевания в течение года, их длительность, последнее обострение.

Пациенты были консультированы узкими специалистами (оториноларингологом, неврологом, гастроэнтерологом).

Диагноз бронхиальной астмы, оценка степени тяжести, определение уровня контроля над заболеванием установлены и подтверждены в стационаре на основании общепринятых критериев на основании международных рекомендаций, с учетом протоколов обследования и лечения Министерства здравоохранения Республики Беларусь [170, 269, 297, 366].

В оценке степени тяжести заболевания пользовались следующими критериями (таблица 2.1):

Таблица 2.1 – Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести (GINA, 2006) [42].

Признаки	Степень тяжести			
	Интермиттирующая	Персистирующая		
	Лёгкая	Лёгкая	Средней степени	Тяжёлая
Дневные симптомы	<1 раза в неделю	>1 раза в неделю, но <1 раза в день	Ежедневно	Ежедневно
Ночные симптомы	<2 раз в месяц	>2 раз в месяц	>1 раза в неделю	Частые симптомы
Обострения	Кратковременные	Нарушают активность и сон	Нарушают активность и сон	Частые обострения
ОФВ ₁ или ПСВ (от должного)	≥80%	≥80%	60-80%	<60%
Вариабельность ПСВ или ОФВ ₁	<20%	≤20-30%	>30%	>30%

С целью оценки контроля над бронхиальной астмой использовали тест АСТ (АСТ – Asthma Control Test). Для детей старше 12 лет применяли стандартный тест по контролю над астмой, который включает 5 вопросов:

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

- все время – 1 балл;
- очень часто – 2 балла;
- иногда – 3 балла;
- редко – 4 балла;
- никогда – 5 баллов.

2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

- чаще, чем раз в день – 1 балл;
- раз в день – 2 балла;
- от 3 до 6 раз в неделю – 3 балла;
- один или два раза в неделю – 4 балла;
- ни разу – 5 баллов.

3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

- чаще, чем раз в день – 1 балл;
- раз в день – 2 балла;
- от 3 до 6 раз в неделю – 3 балла;
- один или два раза в неделю – 4 балла;
- ни разу – 5 баллов.

4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небулы)?

- 3 раза в день или чаще – 1 балл;
- 1 или 2 раза в день – 2 балла;
- 2 или 3 раза в неделю – 3 балла;
- один раз в неделю или реже – 4 балла;
- ни разу – 5 баллов.

5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?

- совсем не удавалось контролировать – 1 балл;
- плохо удавалось контролировать – 2 балла;
- в некоторой степени удавалось контролировать – 3 балла;
- хорошо удавалось контролировать – 4 балла;
- полностью удавалось контролировать – 5 баллов.

Для детей от 6 до 12 лет применяли тест C-ACT (Childhood Asthma Control Test) из 7 вопросов:

1. Как у тебя дела с астмой сегодня?
 - очень плохо – 0 баллов;
 - плохо – 1 балл;
 - хорошо – 2 балла;
 - очень хорошо – 3 балла.
2. Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?
 - очень мешает – 0 баллов;
 - мешает и это меня расстраивает – 1 балл;
 - немножко мешает, но это ничего – 2 балла;
 - не мешает – 3 балла;
3. Кашляешь ли ты из-за астмы?
 - да, все время – 0 баллов;
 - да, часто – 1 балл;
 - да, иногда – 2 балла;
 - нет, никогда – 3 балла.
4. Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?
 - да, все время – 0 баллов;
 - да, часто – 1 балл;
 - да, иногда – 2 балла;
 - нет, никогда – 3 балла.
5. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?
 - ни разу – 5 баллов;
 - 1-3 дня – 4 балла;
 - 4-10 дней – 3 балла;
 - 11-18 дней – 2 балла;
 - 19-24 дня – 1 балл;
 - каждый день – 0 баллов.
6. Как часто за последние 4 недели у Вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?
 - ни разу – 5 баллов;
 - 1-3 дня – 4 балла;
 - 4-10 дней – 3 балла;
 - 11-18 дней – 2 балла;
 - 19-24 дня – 1 балл;
 - каждый день – 0 баллов.
7. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок просыпался из-за астмы?
 - ни разу – 5 баллов;
 - 1-3 дня – 4 балла;

- 4-10 дней – 3 балла;
- 11-18 дней – 2 балла;
- 19-24 дня – 1 балл;
- каждый день – 0 баллов.

Оценка теста АСТ для детей старше 12 лет: 25 баллов – полный контроль, 20-24 баллов – хороший контроль, сумма менее 20 баллов – неконтролируемое течение заболевания, требуется вмешательство врача для пересмотра плана лечения. Оценка теста С-АСТ для детей от 3 до 12 лет: 20-27 баллов – контролируемое течение, сумма менее 20 баллов – неконтролируемое течение заболевания, требуется вмешательство врача для пересмотра плана лечения.

Таблица 2.2 – Анкета для оценки качества жизни пациентов с бронхиальной астмой

№	Вопрос	да	нет	з/о
1.	Беспокоят ли Вас приступы в дневное время?			
2.	Бывают ли у Вас одышка или чувство нехватки воздуха во время физической нагрузки?			
3.	Беспокоит ли Вас, что в доме, куда Вы идете в гости, могут быть какие-то факторы, провоцирующие приступы одышки?			
4.	Возникает ли затрудненное дыхание при воздействии сильных запахов?			
5.	Бывает ли у Вас одышка, когда Вы пытаетесь заснуть?			
6.	Волнуют ли Вас побочные эффекты лекарств, которые Вы вынуждены принимать из-за Вашей болезни?			
7.	Ухудшают ли эмоциональные стрессы проявление Вашего легочного заболевания?			
8.	Беспокоит ли Вас одышка из-за легочного заболевания в школе?			
9.	Беспокоит ли Вас одышка из-за легочного заболевания при подъеме по лестнице?			
10.	Возникает ли у Вас одышка из-за легочного заболевания при смехе?			
11.	Часто ли Вы раздражаетесь из-за проявления легочного заболевания?			
12.	Считаете ли Вы, что из-за Вашей болезни Вы не живете полной жизнью?			
13.	Чувствуете ли Вы ухудшение состояния органов дыхания после простуды (ОРВИ, ОРЗ)?			
14.	Очень ли Вас волнует Ваша болезнь?			
	Количество баллов			

С целью оценки клинической эффективности используемых методов лечения изучали качество жизни пациентов путем анкетирования с

использованием опросника. Анкета составлена на основании русской версии специфического опросника качества жизни пациентов с бронхиальной астмой AQ20, адаптированного для детского возраста [14]. Анкета включала 14 вопросов. На каждый из вопросов ребенок вместе с родителями должен выбрать один из трех вариантов ответов: «да», «нет», «затрудняюсь ответить». Подсчитывали количество положительных ответов, чем выше сумма баллов, тем хуже качество жизни пациентов. Минимальная оценка в ноль баллов соответствует высокому показателю качества жизни, максимальная оценка в 14 баллов – низкому качеству жизни. Анкетирование проводили до начала исследования, а также через 1, 3 и 6 месяцев после проведения терапии (таблица 2.2).

2.6 Аллергологическое обследование детей с бронхиальной астмой

В аллергологическом обследовании детей с бронхиальной астмой использовали как провокационные тесты на пациенте, так и лабораторные методы диагностики.

2.6.1 Кожные скарификационные пробы

Кожные скарификационные пробы (КСП) – это метод диагностики аллергических заболеваний в период ремиссии. Положительные кожные пробы позволяют установить наличие сенсибилизации к определенному аллергену. В тоже время, следует знать, что симптомы аллергии при этом могут отсутствовать, и, наоборот, иметь яркую клиническую симптоматику при отрицательных и слабоположительных результатах КСП.

Для проведения КСП нами использовались наборы серийных бытовых и эпидермальных аллергенов производства ОАО “Биомед” им И.И. Мечникова (Россия). При проведении кожных скарификационных проб на кожу сгибательной поверхности предплечья на расстоянии в 2,5-4 см наносили капли различных аллергенов. Контрольные пробы производили с экстрагирующей жидкостью и свежеприготовленным 0,01% раствором гистамина. Затем стерильными скарификаторами отдельными для каждой пробы через нанесенные капли наносили две параллельные поверхностные царапины длиной до 5 мм с промежутками между ними 3 мм. После того, как капли подсыхали, через 15-20 минут проводили учет реакции в сравнении с контролем.

Проба с растворителем должна быть отрицательной, а с гистамином и аллергенами – положительной. Оценку пробы проводили следующим образом:

- отрицательная проба – отсутствие волдыря и гиперемии;

- сомнительная (\pm) – гиперемия без волдыря в месте скарификации – 0,5 балла;
- слабоположительная (+) – волдырь 2-3 мм, заметный только при натягивании кожи, гиперемия – 1 балл;
- положительная (++) – волдырь 4-5 мм, заметный без натягивания кожи, гиперемия – 2 балла;
- резко-положительная (+++) – волдырь 6-10 мм с псевдоподиями, гиперемия – 3 балла;
- очень резко положительная (++++) – волдырь диаметром более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия, лимфангит, нередко общие реакции – 4 балла.

Характер кожной пробы позволяет говорить о типе развивающейся аллергической реакции. Появление розового или бледного волдыря с периферической зоной гиперемии свидетельствует о немедленном типе реакции. Для реакций III и IV типа характерны покраснение, припухлость, инфильтрация и уплотнение очага, воспаления в месте пробы, при этом реакция III типа развивается через 4-12 часов, а IV типа – через 24-48 часов [1].

Положительная проба подтверждает наличие сенсибилизации к аллергену. Подтверждение этиологического диагноза устанавливается при совпадении результатов кожных проб с анамнезом, клиникой и данными провокационных тестов на шоковом органе. В детском возрасте часто наблюдаются отрицательные результаты кожных тестов, что связано с низкой чувствительностью кожных покровов.

Противопоказаниями для постановки кожных тестов являются:

- обострение аллергического и любого другого заболевания;
- беременность, женщинам при кормлении ребенка грудью;
- период лечения кортикостероидами, антигистаминными средствами, цитостатиками, другими лекарственными средствами;
- после разрешающей аллергической реакции и др.

2.6.2 Лабораторные методы аллергодиагностики

Определение специфических IgE в сыворотке крови

Специфические иммуноглобулины E в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Беларусь):

1. Наборов Specific IgE REAST с биотинилированными жидкофазными аллергенами для количественного определения содержания концентраций специфических IgE-антител в человеческой сыворотке (Номер по каталогу 0520960FL на 96 определений) (Dr. Fooke).

2. Биотинилированные жидкие аллергены каталожные номера: d1-FL (*Dermatophagoides pteronyssinus*); e1-FL (кошка); e5-FL (собака); f1-FL (яичный белок); f2-FL (молоко) (Dr. Fooke).

3. Наборы калибровочных проб (стандартов) каталожный номер 07050FL, в набор входил конъюгат анти-IgE-биотин, 6 калибраторов IgE человека (0.35, 0.7, 3.5, 17.5, 50, 100 МЕ/мл) (Dr. Fooke).

4. Положительный контроль каталожный номер 07005 (Dr. Fooke).

5. Отрицательный контроль каталожный номер 07006 (Dr. Fooke).

Метод определения концентраций IgE-антител к аллергенам основан на «сэндвич-варианте» твердофазного ИФА.

На первом этапе все IgE-антитела, присутствующие в сыворотке крови пациента, связываются с анти-IgE-антителами, которыми сорбированы ячейки планшета. Затем планшеты отмывали с целью удаления несвязавшихся компонентов сыворотки, тогда как IgE-антитела остаются связанными с твердой фазой. На этапе следующей инкубации добавляют биотинилированный аллерген и инкубируют в ячейках планшета. После следующего этапа промывки проводят детектирование связанного аллергена, используя конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена, образующий комплексы из специфического IgE/биотинилированного аллергена/конъюгата с пероксидазой хрена. Лунки снова промывают, добавляют раствор 3, 3', 5, 5'-тетраметилбензидинового ТМБ субстрата и инкубируют с получением в итоге синего цвета. Ферментная реакция останавливается добавлением 25% фосфорной кислоты, цвет меняется на желтый. Оптическую плотность (ОП) окрасившегося продукта измеряют спектрофотометрически на длине волны 450 нм (эталонная длина волны 620 нм). Концентрация sIgE в образце пациента пропорциональна оптической плотности. Калиброванные стандарты с известным содержанием IgE-специфических антител (калиброванные по Международному Стандарту ВОЗ 75/502) анализируют одновременно с образцами пациента для получения калибровочной кривой. Неизвестные концентрации IgE в анализируемых образцах рассчитывают по данной кривой.

2.7 Иммунологические методы исследования

2.7.1 Фенотипирование клеток

Иммунологические исследования проводили на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc. США). Для фенотипирования клеток крови использовали:

1. Моноклональные антитела IgE, Mouse Anti-Human (FITC) Thermo Fisher Scientific Inc. номер по каталогу (MA1-10374).

2. Моноклональные антитела FcεR1 alpha, Mouse Anti-Human (R-PE), Thermo Fisher Scientific Inc. номер по каталогу (MA1-81862).

3. Моноклональные антитела CD63 Mouse Anti-Human (FITC), Thermo Fisher Scientific Inc. номер по каталогу (MHCD6301-4).

4. Моноклональные антитела CD203c, Mouse Anti-Human (PE), Thermo Fisher Scientific Inc. номер по каталогу (MA1-10139).

5. Моноклональные антитела CD45, Mouse Anti-Human (PE-Cy7), Thermo Fisher Scientific Inc. номер по каталогу (MHCD4512).

6. Тест-системы "Биоскан-М1" для типирования клеток крови и оценки иммунного статуса ТУ ВУ 300409371.001-2014: лот КИ 19-23-IgE-45.50, ОДО «НИКП РЕСАН», Республика Беларусь.

7. Тест-системы "Биоскан-М1" для типирования клеток крови и оценки иммунного статуса ТУ ВУ 300409371.001-2014: лот КИ 3-4-25-45.50, ОДО «НИКП РЕСАН», Республика Беларусь.

8. Лизирующий раствор OptiLyse C, Beckman Coulter, каталожный №A11895.

9. IsotonR II Diluent REF8448011, Beckman Coulter.

10. Очищающий раствор, Beckman Coulter, каталожный №8546931.

Ход исследования: (Протокол)

У пациентов, включенных в обследование, утром натощак проводился забор крови из вены. К 100 мкл цельной равномерно перемешанной гепаринизированной крови добавляли 2,5 мкл раствора моноклональных антител комплексной тест-системы «Биоскан-М1». После этого клетки инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре, затем добавляли 500 мкл лизирующего эритроциты раствора OptiLyse C и инкубировали в течение 10 минут в термостате при 37°C. Затем к клеткам добавляли 500 мкл буферного раствора, проводили оценку фенотипа не менее 20000 лейкоцитов на проточном цитометре Cytomics FC 500.

В ходе работы использовались следующие тест-системы:

I. Тест-система «Биоскан-М1» лот КИ 3-4-25-45.50, задействованы каналы:

- FL1 – CD3 FITC;
- FL2 – CD25 R-PE;
- FL3 – CD4 PE-Cy5.5;
- FL5 – CD45 PE-Cy7.

В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям X/Y:

1. CD45 PE-Cy7/SS Ungated (FL5/SS), выделяли зону лимфоцитов;
2. CD4 PE-Cy5.5/CD3 FITC (FL4/FL1) из зоны лимфоцитов;
3. CD4 PE-Cy5.5/CD25 R-PE (FL4/FL2) из зоны лимфоцитов.

II. Тест-система «Биоскан-М1» лот КИ 19-23-IgE-45.50, задействованы каналы:

- FL1 – IgE FITC;

- FL2 – CD23 R-PE;
- FL4 – CD19 PE-Cy5.5;
- FL5 – CD45 PE-Cy7.

В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям X/Y:

1. CD45 PE-Cy7/SS Ungated (FL5/SS), выделяли зону лимфоцитов;
2. CD45 PE-Cy7/CD19 PE-Cy5.5 (FL5/FL4) из зоны лимфоцитов;
3. IgE FITC/CD23 R-PE (FL1/FL2) из зоны CD19⁺CD45⁺ лимфоцитов;
4. Гистограмма IgE FITC Ungated (FL1), выделяли зону IgE позитивных клеток;
5. Гистограмма CD23 R-PE Ungated (FL2), выделить зону CD23 позитивных клеток.

III. Тест-система «Биоскан-М1» лот НИ 63-203с.50, задействованы каналы:

- FL1 – CD63 FITC;
- FL2 – CD203с PE.

В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям X/Y:

1. Гистограмма CD203с PE Ungated (FL2), выделяли зону CD203с позитивных клеток;
2. Гистограмма CD63 FITC Ungated (FL1), выделяли зону CD63 позитивных клеток;
3. CD63 FITC/CD203с PE (FL1/FL2) из зоны CD203с позитивных клеток;
4. CD63 FITC/CD203с PE (FL1/FL2) из зоны CD63 позитивных клеток.

IV. Тест-система «Биоскан-М1» лот НИ FceR1-45.50, задействованы каналы:

- FL2 – FceR1 R-PE;
- FL5 – CD45 PE-Cy7.

В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям X/Y:

1. CD45 PE-Cy7/SS (FL5/SS), выделяли зону эозинофилов;
2. FceR1 R-PE/SS (FL2/SS), выделяли зону FceR1 позитивных клеток;
3. CD45 PE-Cy7/ FceR1 R-PE (FL5/FL2) из зоны эозинофилов;
4. CD45 PE-Cy7/ FceR1 R-PE (FL5/FL2) из зоны FceR1 позитивных клеток;
5. Гистограмма FceR1 R-PE Ungated (FL2).

V. Тест-система «Биоскан-М1» лот НИ 203с-IgE.50, задействованы каналы:

- FL1 – IgE FITC;

– FL2 – CD203c PE;

В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям X/Y:

1. Гистограмма CD203c PE Ungated (FL2), выделяли зону CD203c позитивных клеток;

2. Гистограмма IgE FITC Ungated (FL1), выделяли зону IgE позитивных клеток;

3. IgE FITC/CD203c PE (FL1/FL2) из зоны CD203c позитивных клеток;

4. IgE FITC/CD203c PE (FL1/FL2) из зоны IgE позитивных клеток.

2.7.2 Определение уровня IgE общего

Определение IgE, а также ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и интерферон- γ в сыворотке крови детей с аллергической БА проводили методом твердофазного ИФА в научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». В реакциях использовали наборы реактивов ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск, Россия) для определения ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-10 и интерферон- γ , также набор реактивов «Invitrogen™» ELISA Kit, каталожный номер КНС0051 для определения ИЛ-5.

В начале исследования калибровочные образцы с известной концентрацией IgE общего и исследуемые образцы инкубировались в лунках стрипированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами (МКАТ) к данному иммуноглобулину. После этого эти планшеты отмывали. На втором этапе связавшийся в лунках IgE обрабатывали конъюгатом МКАТ к соответствующим иммуноглобулинам человека с пероксидазой. Затем снова промывали планшет с целью удаления избытка конъюгата. Следующим этапом было выявление образовавшихся иммунных комплексов «иммобилизованные МКАТ – определяемый иммуноглобулин – конъюгат» с помощью ферментативной реакции пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена – тетраметилбензидина. Интенсивность окрашивания хромогена пропорциональна концентрации изучаемого иммуноглобулина в анализируемом образце. Стоп-реагент использовали для остановки пероксидазной реакции, после чего фотометрически определяли оптическую плотность растворов в лунках планшета при длине волны 450 нм. По прилагаемому к набору калибровочному графику определяли концентрацию иммуноглобулина IgE, концентрацию выражали в МЕ/мл.

2.8 Исследование функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой

Спирометрия, используемая для оценки функции внешнего дыхания, позволяет выявить тип нарушения, определить наличие хронических заболеваний органов дыхания, выявить степень тяжести болезни, осуществить индивидуальный подбор лекарственных средств, а также провести оценку эффективности терапии [5, 168]. Обследование детей проводили в отделении функциональной диагностики УЗ «ВДОКБ».

Пациентам с бронхиальной астмой, включенным в исследование, оценку функции внешнего дыхания (ФВД) проводили многофункциональным автоматизированным спирометром «МАС-1» с заложенной в прибор программой экспертной системы «СпироЭксперт».

В ходе спирометрии определяли следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), дыхательный объем (ДО), минутный объем дыхания (МОД), резервный объем по выдоху (РОВ_{вд}), резервный объем по вдоху (РОВ_в), частота дыхания (ЧД), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ, ОФВ₁/ЖЕЛ), предельная объемная скорость выдоха (ПОС_{вд}), форсированная объемная скорость при выдохе 25 %, 50 % и 75 % ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅, соответственно), а также средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75 % ЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), максимальная произвольная вентиляция легких (МВЛ) и показатель скорости дыхательной вентиляции (ПСДВ).

Для анализа функции внешнего дыхания нами были выбраны такие показатели, как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ, ОФВ₁/ЖЕЛ), форсированная объемная скорость при выдохе 25%, 50% и 75% ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅, соответственно). Для статистической обработки и сравнения полученных данных, результаты выражали в процентах от должных величин.

2.9 Применяемые методы лечения

2.9.1 Магнитолазерная терапия

Магнитолазерная терапия – это использование лазерного излучения в сочетании с магнитным (чаще постоянным) полем. В качестве источников оптического излучения использовали полупроводниковые лазеры красной и ближней инфракрасной областей спектра. Мощность лазера красной области спектра 10,0-15,0 мВт, длина волны $0,67 \pm 0,01$ мкм, время воздействия на точку 20-30 секунд. Мощность лазера ближней инфракрасной области спектра 20,0-25,0 мВт, длина волны $0,78 \pm 0,02$ мкм, время воздействия на точку 20-30 секунд. Пауза состо-

ляет 180-420 секунд. Режим работы лазера непрерывный. Для проведения магнитолазерной терапии применяется постоянная магнитная насадка с магнитной индукцией 70 мТл, которая навинчивается на излучатели [155].

Процедуры лазеротерапии проводили в условиях физиотерапевтического кабинета. Использовали метод наружной лазеротерапии. Воздействие проводили контактно, так как при этом достигается максимальное поглощение и проникновение лазерного излучения.

При проведении магнитолазеротерапии пациент садился на стул, принимая удобное положение. Место облучения обнажали.

Количество облучаемых точек за один сеанс 10-12. Общее время облучения – 10 мин. Общая доза облучения, полученная пациентом за 1 процедуру, составила 25 Дж. При лечении детей до 12 лет экспозиции, указанные в методиках, уменьшали вдвое. Курс магнитолазерной терапии у детей с бронхиальной астмой составил 7-10 процедур, которые проводили ежедневно. Воздействие осуществляли на следующие точки:

1. 2 точки в центре надключичных ямок;
2. 2 точки в центре подключичных ямок;
3. 1 точка в центре яремной ямки;
4. 2 точки паравертебрально в межостистом промежутке Th3-Th4;
5. 2 точки паравертебрально в межостистом промежутке Th5-Th6;
6. 2 точки паравертебрально в межостистом промежутке Th7-Th8.

Процедуры проводили в первой половине дня, с учетом циркадных ритмов, ежедневно (Инструкция по применению МЗ РБ № 110-1216 от 16.12.2016).

2.9.2 Крайневысокочастотная терапия

Крайневысокочастотная (КВЧ)-терапия – физиотерапевтический метод воздействия на организм с лечебно-профилактическими целями электромагнитными волнами миллиметрового диапазона [29, 155]. Процедуры КВЧ-терапии проводили в условиях физиотерапевтического кабинета. Использовали метод наружной КВЧ-терапии. При проведении процедур пациент ложился на кушетку на спину или на живот при воздействии на область грудной клетки, на правый бок – при воздействии на область проекции селезенки. КВЧ-излучатель устанавливали на зону контактно. Место облучения обнажали. КВЧ-терапия проводилась последовательно на 5 точек по следующей схеме:

- 1, 2 точки - подключичные области справа и слева;
- 3, 4 точки - паравертебрально в межостистом промежутке Th3-Th4;
- 5 точка - зона проекции селезенки.

На каждую точку проводили воздействие КВЧ-излучением в непрерывном режим генерации с частотой $53,53 \pm 0,010$ ГГц (длина волны 5,6 мм) при интенсивности 10 мВт/см². Продолжительность воздействия первые 3 процедуры – 2,5 минуты, затем с 4-й по 10-ю процедуру – по 3 минуты на каждую точку. Общее время процедуры – до 12,5-15 минут. Процедуры проводили ежедневно, общее количество процедур на курс лечения – 8-10 (Инструкция по применению МЗ РБ № 026-0417 от).

2.9.3 Метод лечения детей с бронхиальной астмой с использованием аутосеротерапии и ультразвука

Методом неспецифической активной подавляющей иммунотерапии является аутосеротерапия [103]. У пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, введение сыворотки в организм способствует «десенсибилизации» его к соответствующим биологически активным веществам и оказывает как местный, так и системный иммунокоррирующий эффект [100, 151]. Проведение аутосеротерапии осуществляли в соответствии с инструкцией по применению МЗ РБ «Метод вторичной медицинской профилактики бронхиальной астмы у детей», № 060-1016 от 28.10.2016г.

Для проведения аутосеротерапии сыворотку крови получают в период обострения астмы или после проведения провокации (кожные пробы с причинно-значимым аллергеном).

Забор крови у пациента проводят натощак: путем венопункции забирают 10 мл венозной крови и вносят в сухую стерильную пробирку, закрывают стерильной пробкой и ставят в термостат при 37°C на 15-20 мин. Затем свернувшуюся кровь отделяют длинной иглой от стенок пробирки и оставляют в холодильнике (+4°C) в течение 1-2 часов для ретракции сгустка. После этого в течение 10 минут центрифугируют кровь при 3000 об/мин. и переливают полученную сыворотку крови в другую пробирку и снова центрифугируют аналогичным способом. Шприцем с длинной иглой отбирают по 0,1-0,3 мл аутосыворотки (см. схему введения) и разносят по стерильным флаконам или пробиркам (на 1 мл) в количестве 10-14 штук. Если используют стерильные флаконы, то необходима завальцовка флакона. Флаконы маркируются (1, 2, 3, 4, 5 и т.д.) и помещаются в картонную коробку. На картонной коробке указывают: фамилию, имя, отчество пациента и дату приготовления аутосыворотки. 0,4 мл сыворотки не замораживают, используют в день приготовления и на второй день. Остальные образцы хранятся в морозильнике (при -20°C) до использования. Срок хранения – до 2 недель.

Проведение метода лечения бронхиальной астмы у детей проводится по следующей схеме. В 1-й день (день забора крови) и на 2-ой день вводится свежая незамороженная сыворотка. В последующие дни перед

введением аутосыворотки флакон (пробирка) размораживается в течение 20-30 минут при 37°C. Стерильным инсулиновым шприцем с иглой отбирается требуемое количество аутосыворотки и вводится внутримышечно по схеме (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Схема проведения аутосеротерапии

Дни	Количество в мл (на 1 точ- ку) x количе- ство точек вве- дения	Место инъекции	Количество в мл (общее)
1-й день	0,1 x 2	передняя поверхность пра- вого и левого предплечья	0,2
2-й день	0,1 x 2	средняя часть правого и ле- вого плеча	0,2
3-й день	0,15 x 2	передняя поверхность пра- вого и левого бедра	0,3
4-й день	0,15 x 2	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шей- ного позвонка)	0,3
5-й день	0,15 x 2	нижний угол обеих лопаток	0,3
6-й день	0,15 x 2	обе подколенные ямки	0,3
7-й день	0,15 x 2	поясничная область слева и справа от позвоночника	0,3
8-й день	0,15 x 2	тыльная поверхность голе- ней	0,3
9-й день	0,15 x 2	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шей- ного позвонка)	0,3
10-й день	0,15 x 2	околопупочная область справа и слева	0,3
11-14-й дни	Продолжить при наличии сыворотки. Повторить точки введе- ния 1-3 дней.		
Курсовая доза 2,8-3,1 мл			

Ультразвуковая терапия (УЗ-терапия) – метод локального воздействия акустическими колебаниями ультравысокой частоты, осуществляемый с помощью соответствующего излучателя, контактно наложенного на определенную область кожных покровов тела пациента или через водную среду [50]. Использовали аппарат с мощностью 0,2 Вт/см².

Процедуры ультразвуковой терапии проводили в условиях физиотерапевтического кабинета. Лечение проводится в удобном для пациента положении, лежа на правом боку с запрокинутой за голову левой рукой. Процедуры проводятся с применением контактной среды (ультразвуковой гель, вазелин), наносимой на торцевую поверхность излучателя и озвучиваемую поверхность тела. При проведении процедуры нужно следить за тем, чтобы рабочая часть излучателя плотно прилегала к озвучиваемому участку тела пациента. Неплотный контакт и воздушный зазор снижают эффективность ультразвуковой терапии. Процедуры проводят по лабильной методике, медленно, со скоростью 1-2 см в секунду передвигая ультразвуковой излучатель по поверхности тела пациента, предварительно смазанной контактной средой.

На область селезенки проводят воздействие ультразвуком в импульсном режиме с частотой 880 кГц (1000 кГц), при интенсивности 0,2 Вт/см². Общая продолжительность воздействия первые 2 процедуры – 2 минуты, затем с 3-й по 5-ю процедуру – 4 минуты. Процедуры проводят через день, через 1-2 часа после еды, общее количество процедур на курс лечения – 5-6.

Комбинация ультразвукового воздействия с аутосеротерапией способствует пролонгированию иммунокригирующего эффекта, а, следовательно, удлиняет периоды стабильной клинической картины заболевания в отсутствии эпизодов бронхообструкции, что сокращает объем фармакотерапии у детей с бронхиальной астмой. При проведении лечения пациентов с бронхиальной астмой использовали Инструкцию по применению МЗ РБ «Метод лечения бронхиальной астмы у детей» № 008-0118 от 16.03.2018г. (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Схема проведения метода лечения бронхиальной астмы у детей, включающая аутосеротерапию с ультразвуковым воздействием

Дни	Количество в мл (на 1 точку) x количество точек введения	Место инъекции	Количество в мл аутосыровотки (общее)	Область ультразвукового воздействия, продолжительность процедуры
1-й день	0,1 x 2	передняя поверхность правого и левого предплечья	0,2	зона проекции селезенки – 2 минуты
2-й день	0,1 x 2	средняя часть право-	0,2	процедура не проводится

		го и левого плеча		
3-й день	0,15 x 2	передняя поверхность правого и левого бедра	0,3	зона проекции селезенки – 2 минуты
4-й день	0,15 x 2	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3	процедура не проводится
5-й день	0,15 x 2	нижний угол обеих лопаток	0,3	зона проекции селезенки – 4 минуты
6-й день	0,15 x 2	обе подколенные ямки	0,3	процедура не проводится
7-й день	0,15 x 2	поясничная область слева и справа от позвоночника	0,3	зона проекции селезенки – 4 минуты
8-й день	0,15 x 2	тыльная поверхность голени	0,3	процедура не проводится
9-й день	0,15 x 2	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3	зона проекции селезенки – 4 минуты
10-й день	0,15 x 2	околопупочная область справа и слева	0,3	процедура не проводится
Курсовая доза 2,8-3,1 мл				

2.10 Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки полученных результатов использовали программное обеспечение Microsoft Office Excel 2003 и стандартный пакет прикладных программ «Statistica 6.0». Для описания количе-

ственных признаков использовали показатели описательной статистики. Для выбора способа описания количественного признака устанавливали вид распределения изучаемого признака. Для принятия решения о виде распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные параметры представляли в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (s). В том случае, когда статистические исследования числовых характеристик переменных свидетельствуют, что переменные имели распределение отличное от нормального, минимальное и максимальное значения имеют не равное удаление от среднего значения для каждой переменной, для описания полученных данных использовали медиану и интерквартильный интервал (Me [25%; 75%]). Сравнение двух независимых переменных с нормальным распределением проводили с помощью Т-теста Стьюдента, зависимых – парным Т-тестом [128].

При количестве независимых сравниваемых групп больше двух использовали односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. При получении статистически значимого результата ($p < 0,05$), использовали непараметрические методы: U-тест Манна-Уитни (для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку), двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. При количестве сравниваемых переменных больше, относящихся к одной и той же выборке использовался ранговый дисперсионный анализ Фридмана. При наличии статистически значимого результата ($p < 0,05$), использовали критерий Вилкоксона парных сравнений (для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку) [44, 128].

Для сравнения относительных частот внутри одной группы и в двух независимых группах использовали точный критерий Фишера – вычисляли двусторонний критерий статистической значимости. Результаты интерпретировали следующим образом:

- если $p > 0,05$, то нулевая гипотеза об отсутствии различий между относительными частотами значений признака не отклоняется;
- если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется, а принимается альтернативная о существовании различий между относительными частотами значений признака.

Для определения взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрические методы корреляционного анализа: метод Спирмена и Кендалла. В зависимости от значения коэффициента корреляции (r) оценивали силу корреляции:

- $|r| \leq 0,25$ – слабая корреляция;
- $0,25 < |r| < 0,75$ – умеренная корреляция;
- $|r| \geq 0,75$ – сильная корреляция.

Оценку информационной значимости пороговых величин, изучаемых показателей иммунного статуса у детей с atopической бронхиаль-

ной астмой, с целью выявления диагностических критериев заболевания определяли при помощи ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с построением характеристических кривых зависимости чувствительности значений величины от вероятности ложноположительных результатов и измерением площади под кривыми. Для определения прогностической силы предлагаемого метода вычисляли показатель площади AUC (Area Under Curve) под кривой. Качество модели считали отличным при $AUC=0,9-1,0$; очень хорошим – $AUC=0,8-0,9$; хорошим – $AUC=0,7-0,8$; средним – $AUC=0,6-0,7$; неудовлетворительным – $AUC=0,5-0,6$ [32].

Для прогноза развития заболевания на основании методов доказательной медицины рассчитывали:

- абсолютный риск (AP) – относительная частота изучаемого события в определенной группе (группа опытная и группа контрольная);
- относительный риск (ОР) – отношение абсолютных рисков;
- отношение шансов (ОШ) – отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе (таблица 2.4):

Таблица 2.4 – Таблица сопряженности для расчета риска развития заболевания

	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A+B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	A+B+C+D

Показатель относительного риска сравнивается с 1 для того, чтобы определить характер связи фактора и исхода:

- если ОР равен 1, можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом);
- при значениях более 1 делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь);
- при значениях менее 1 – о снижении вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

В ходе обработки данных оценивали значения границ 95% доверительного интервала. Если оба значения, нижняя и верхняя границы, находятся по одну сторону от 1, или, другими словами, доверительный интервал не включает 1, то делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя – больше, то делается вывод об отсутствии статистической значимости

влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$).

Полученные значения отношения шансов интерпретировали следующим образом:

- если ОШ превышает 1, то это означает, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием исхода, т.е. фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода;

- при значениях ОШ, имеющие значение меньше 1, можно сделать вывод о том, что шансы обнаружить фактор риска больше во второй группе, т.е. фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода;

- при ОШ, равном 1, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинакова. Фактор не оказывает никакого влияния на вероятность исхода.

В ходе обработки данных оценивали значения границ 95% доверительного интервала. Если доверительный интервал не включает 1, т.е. оба значения границ или выше, или ниже 1, можно сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$. В том случае, если ДИ включает 1, т.е. его верхняя граница больше 1, а нижняя – меньше 1, делается вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$. Величина ДИ обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем меньше 95% ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость [32, 44].

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание бронхов, при котором, вследствие их врожденной и/или приобретенной гиперреактивности на аллергены или неспецифические факторы, развивается обратимая обструкция, приводящая к приступам удушья [99].

Согласно дизайну, в программу нашего исследования включено 168 детей, страдающих атопической бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет. Дети госпитализировались в стационар для уточнения диагноза, проведения аллергологического обследования, подбора дозы лекарственных препаратов, проведения противорецидивной терапии. Состав пациентов проанализирован по возрасту, полу, тяжести заболевания. Согласно полученным данным, у 125 (74,41%) детей наблюдалось легкое персистирующее течение БА, 43 (25,60%) ребенка находились в стационаре по поводу БА средней степени тяжести (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Группы обследованных детей с бронхиальной астмой (n=168)

Степень тяжести БА	Мальчики	Девочки
Легкая персистирующая	72	53
Средняя	26	17
Всего	98	70

Таблица 3.2 – Группы детей с аллергическими заболеваниями и применяемый метод лечения

Метод лечения	Всего пациентов (n)
Магнитолазерная терапия	34
КВЧ-терапия	32
Ультразвуковая терапия	19
Аутосеротерапия	19
Комбинированная терапия (ультразвуковая терапия + аутосеротерапия)	32
Фармакотерапия (ИГКС)	32

При соответствии пациентов критериям включения в исследование, получении информированного согласия на проведение того или иного метода терапии, условий достижения однородности групп по изу-

чаемым иммунологическим показателям, возрасту детей и степени тяжести болезни, с учетом сопутствующих аллергических заболеваний, обследуемые пациенты были распределены в группы (таблица 3.2).

3.1 Особенности течения беременности и родов, состояния здоровья матерей

При изучении анамнеза установлены следующие особенности. 23 (13,69%) женщины имели в анамнезе медицинский аборт. Неблагоприятное течение беременности у матерей, чьи дети с бронхиальной астмой включены в исследование, установлено у 62 (36,91%) женщин. Острые респираторные и другие инфекционные заболевания выявлены у 26 (15,48%) женщин, в связи с этим они во втором и третьем триместре беременности принимали различные лекарственные средства (жаропонижающие, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства и др.). Беременность протекала с угрозой прерывания у 17 (10,12 %) матерей, ранний токсикоз и гестоз наблюдались в 10 (5,95 %) случаях, у 9 (5,36 %) женщин во время вынашивания плода наблюдались обострения хронических заболеваний.

Срочные роды наблюдались у 135 (80,36%) женщин, 19 (11,31%) детей родилось путем операции кесарево сечения в срок. 14 (8,33%) детей, включенных в исследование, родились недоношенными, 5 (2,98%) из них находились на искусственной вентиляции легких в течение суток.

3.2 Роль наследственности в формировании аллергопатологии

При изучении семейного анамнеза получены следующие результаты. У 78 (46,43 %) пациентов выявлена отягощенная наследственность по развитию аллергического заболевания. У 43 (25,60 %) детей аллергопатология выявлена у матери или отца, у 11 (6,55 %) пациентов оба родителя имели аллергическое заболевание. У 24 (14,29 %) детей с БА родственники второй степени родства (бабушки, дедушки) страдали аллергической патологией. Аллергическая патология у родственников пациентов, включенных в исследование, распределилась следующим образом. Наибольший процент приходилась на долю бронхиальной астмы – 28 (16,67%), аллергического ринита – 19 (11,31%) и атопического дерматита – 14 (8,33%) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Данные семейного анамнеза у детей с БА (n=168)

Семейный анамнез	Количество детей (%), имеющих родственников с аллергическими заболеваниями
Бронхиальная астма	28 (16,67 %)
Аллергический ринит	19 (11,31%)
Атопический дерматит	14 (8,33%)
Отек Квинке	4 (2,38%)
Крапивница	6 (3,57%)
Лекарственная аллергия	7 (4,17%)
Всего детей с отягощенной наследственностью по аллерго-заболеваниям	78 (46,43%)

3.2 Характеристика вскармливания детей

На естественном вскармливании до 6 месяцев находилось 38 (22,62%) детей, 26 (15,48%) детей получали грудное молоко до года. Искусственное вскармливание с рождения было у 21 (12,5%) пациентов. До трех месяцев на грудном вскармливании находилось большинство детей, 83 (49,41%) человек (рисунок 3.2). 56 (33,33%) женщин, кормивших детей грудью, не соблюдали диету, употребляли в питание в большом количестве высоко аллергенные продукты, такие как орехи, сгущенное молоко, какао, йогурты и другие продукты.

Следует отметить, что в грудном возрасте 79 (47,02%) детей имели кожные проявления непереносимости пищевых продуктов. У 26 (15,48%) детей кожные высыпания появились до трех месяцев, у 36 (21,43%) пациентов – в возрасте от трех до шести месяцев. 19 (11,31%) детей имели первые кожные проявления пищевой аллергии после шести месяцев. Установлено, что 57 (33,93%) детей, имевших первые проявления пищевой аллергии до года, получали грудное молоко до трех месяцев или находились на искусственном вскармливании с рождения. Высыпания имели характерную для атопии локализацию, родители отмечали появление зудящей сыпи на лице (латеральные поверхности щек), за ушами, на голенях, ягодицах.

Нарушения со стороны ЖКТ на первом году жизни часто также связаны с проявлением пищевой аллергии. Мамы 18 (10,71%) детей отмечают периодические запоры, у 11 (6,55%) пациентов – повторяющиеся послабления стула.

3.4 Анамнез заболевания детей с бронхиальной астмой

При изучении анамнеза жизни детей с бронхиальной астмой установлено, что 116 (69,05%) пациентов являлись жителями города, 52 (30,95%) ребенка проживали в сельской местности. Следует отметить, что до установления диагноза аллергической БА в доме у 79 (47,02 %) детей имелось большое количество предметов, являющихся источниками бытовых аллергенов (ковры, перьевые подушки, старые газеты и журналы, старая мягкая мебель и игрушки, большое количество комнатных растений с землей и т.д.). У 47 (27,98%) детей родители курили. Родители 32 (19,05%) пациентов отмечают, что дом, в котором они проживают, сырой, периодически появляется плесень. Домашние животные проживали у 39 (23,21%) детей, включенных в исследование, чаще всего коты или собаки. После установления диагноза БА 18 (10,71 %) пациентов не соблюдали гипоаллергенный быт, несмотря на ранее полученные рекомендации.

При сборе анамнеза установлено, что все пациенты, включенные в исследование, отмечали у себя периодически возникающие приступы затрудненного свистящего дыхания, кашель, появление одышки. Большинство детей, 112 (66,67%) человек, отмечали вышеперечисленные жалобы при контакте с аллергенами (при уборке дома, контакте с животными, прогулках на природе и т.д.). 37 (22,02 %) детей отмечали появление бронхообструкции на фоне ОРИ. Однако, анализируя данные анамнеза, можно говорить о сочетании различных причинно-значимых факторов.

Первые эпизоды бронхообструкции у большинства детей с бронхиальной астмой наблюдались в возрасте до трех лет. На первом году жизни данные симптомы установлены у 17 (10,12%) детей, на втором году – у 23 (13,69%) пациентов, на третьем году – у 31 (18,45%) детей. Первые явления бронхообструкции в дошкольном возрасте, 4-6 лет, выявлены у 58 (34,52%) пациентов, в школьном возрасте первые приступы одышки зафиксированы у 39 (23,21%) детей.

Известно, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом, метапневмовирусом, вирусом парагриппа, коронавирусом, вирусом гриппа, могут служить основным пусковым моментом в развитии БА [165, 403]. Наиболее «астмогенными» вирусами, агентами способствующими развитию этого заболевания, являются респираторно-синцитиальный вирус и риновирус группы С [420].

Анализируя время возникновения бронхообструктивного синдрома, следует отметить, что у 85 (50,60%) детей первые эпизоды наблюдались на фоне респираторной вирусной инфекции. Это подтверждает тот факт, ОРВИ является одним из провоцирующих факторов при БА у де-

тей. 26 (15,48%) пациентов в анамнезе имели перенесенную пневмонию. На диспансерном учете в группе часто и длительно болеющих детей состояло 18 (10,71%) пациентов до установления диагноза бронхиальной астмы. В большинстве случаев у этих детей при острой респираторной инфекции наблюдался бронхообструктивный синдром. Для купирования бронхообструкции применяли β_2 -агонисты короткого действия (Сальбутамол, Вентолин, Беротек), а также другие бронхолитические лекарственные средства, такие как эуфиллин, теофиллины пролонгированного действия. До установления диагноза БА пациенты наблюдались и обследовались с диагнозом рецидивирующий бронхит, в анамнезе у детей наблюдалось более 4-6 эпизодов бронхообструкций.

Первые эпизоды бронхообструкции, возникающие на фоне ОРИ, как правило, сопровождались температурной реакцией, в дальнейшем затруднение дыхания с экспираторной одышкой наблюдалось и на фоне полного здоровья, без повышения температуры тела. С увеличением частоты бронхообструкций, увеличивалась и продолжительность этих эпизодов, появлялись трудности в их купировании. 23 (13,69%) детей отмечают ночные эпизоды бронхообструкции, на фоне «полного» здоровья.

3.5 Данные объективного осмотра, результаты лабораторных и инструментальных исследований

При осмотре кожных покровов, учитывая наличие атопического дерматита в качестве сопутствующей патологии, у 11 (6,55%) детей выявлена сухость кожи, участки лихенификации, участки депигментации и гиперпигментации кожи. При пальпации лимфатических узлов патологии не выявлено, у 18 (10,71%) детей наблюдалось увеличение подчелюстных лимфоузлов до 1 см, при этом они были одиночные, безболезненные, не спаяны с кожей.

При внешнем осмотре выявлены различные изменения грудной клетки. У 19 (11,31%) детей установлено нарушение осанки, 6 (3,57%) пациентов наблюдалось по поводу сколиоза. Частота дыхания у большинства пациентов с бронхиальной астмой соответствовала возрастной норме. Перкуторно установлено притупление в межлопаточной области у 17 (10,12%) пациентов. При аускультации легких у большинства детей выслушивалось везикулярное дыхание, у 25 (14,88%) человек отмечалось жесткое дыхание, единичные сухие хрипы в легких выслушивались у 6 (3,57%) детей, затруднение выдоха отмечалось у 4 (2,38%) пациентов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы перкуторных изменений не выявлено, границы сердца в пределах возрастной нормы. При аускультации у 9 (5,36%) детей наблюдалась тахикардия, у 2 (1,19%)

пациентов отмечалась брадикардия, приглушение I тона на верхушке сердца выслушивалось у 10 (5,95%) детей, акцент II тона на легочной артерии отмечался у 8 (4,76%) пациентов школьного возраста. Снижение артериального давления за счет систолического наблюдалось у 14 (8,33%) детей.

Показатели общего анализа крови у детей с бронхиальной астмой представлены в таблице 3.4. Эритроциты, гемоглобин, ЦП, гематокрит, СОЭ, лейкоциты в пределах возрастной нормы. У 86 (51,19%) детей в общем анализе крови выявлялась эозинофилия (уровень эозинофилов составил 5% и выше).

Таблица 3.4 – Сравнительные показатели общего анализа крови у детей с бронхиальной астмой

Показатель	Группа с БА (n=168)	Контрольная группа (n=40)	Референтные значения
Гемоглобин, г/л	142 [135; 149]	142 [134; 157]	110; 146
Эритроциты, $\times 10^{12}$ / л	4,6 [4,2; 5,0]	4,5 [4,4; 4,9]	3,5; 5,0
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,3 [6,4; 8,2]	7,1 [6,2; 7,5]	6,1; 11,4
Лимфоциты, %	40 [37; 43]	43 [40; 47]	20; 45
Моноциты, %	7 [6; 8]	6 [5; 8]	3; 8
Нейтрофилы, %	46 [43; 50]	44 [40; 47]	40; 70
Нейтрофилы п/я, %	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1; 5
Эозинофилы, %	6 [5; 10]	2,5 [1; 3]	1; 5
СОЭ, мм/час	5 [3; 8]	6 [3; 8]	0; 12

97 пациентам с бронхиальной астмой и 26 детям контрольной группы выполнен биохимический анализ крови. Результаты этого исследования представлены в таблице 3.5. Уровни показателей статистически значимо не отличались между группами ($p > 0,05$) (таблица 3.5).

В общем анализе мочи у детей с БА и пациентов контрольной группы патологических изменений не выявлено.

67 (39,88%) детей, включенных в исследование, имели сопутствующую аллергическую патологию. Наиболее часто бронхиальная астма сочеталась с аллергическим ринитом, в обследование включено 46 (27,38%) детей. АД сочетался с БА у 10 (5,95%) пациентов, крапив-

нища и ангионевротический отек в анамнезе имели 5 (2,98%) детей. У 6 (3,57%) детей наблюдалась лекарственная аллергия.

Таблица 3.5 – Сравнительные показатели биохимического анализа крови

Показатель	Группа с БА (n=97)	Контрольная группа (n=26)	Референтные значения
Общий белок, г/л	73 [71; 74]	71 [70; 72]	64; 83
Мочевина, ммоль/л	4,1 (3,7; 4,9)	4,2 [3,8; 4,6]	1,7; 8,3
Креатинин, ммоль/л	70 (63; 81)	70 (63; 78)	53; 97
АлТ, Ед/л	16 [14; 17]	15 (12; 17)	<40
АсТ, Ед/л	25 (21; 29)	22 (20; 28)	<37
Билирубин общий, мкмоль/л	8,1 (7,4; 15,5)	7,6 (6,9; 8,6)	8,55; 20,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	0 (0; 6,5)	0 (0; 0)*	2,1; 5,1
Холестерин, ммоль/л	4,5 (3,9; 5,2)	4,2 (3,9; 5,0)	<5,17
Глюкоза, ммоль/л	4,2 [4,8; 5,1]	5,0 [4,9; 5,2]	4,2; 6,4

У пациентов с atopической бронхиальной астмой, включенных в исследование, не выявлялись гельминтозы (аскаридоз, энтеробиоз, лямблиоз), что связано с тем, что большинство пациентов госпитализировалось в плановом порядке, в случае получения положительных результатов, лечение назначалось амбулаторно до госпитализации в стационар (анализ кала на яйца аскарид, цисты лямблий, соскоб на энтеробиоз).

Рентгенография органов грудной клетки проведена 39 (23,21%) детям, патологических изменений не выявлено.

При проведении ЭКГ у 16 (9,52%) детей выявлена блокада правой ножки пучка Гисса, у 4 (2,38%) детей нарушение реполяризации желудочков, у 3 (1,79%) детей экстрасистолы. При ультразвуковом исследовании сердца у 4 (2,38%) детей установлен пролапс митрального клапана, у 6 (3,57%) – дополнительная хорда левого желудочка.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, которое было проведено 37 (22,02%) детям, наиболее часто выявлялась

дискинезия желчевыводящих путей – у 12 (7,14%) детей, а также особенности формы желчного пузыря (изогнут в области дна, тела, S-образный желчный пузырь и др.) – у 9 (5,36%) детей.

При осмотре ЛОР-врачом аденоиды I-II степени выявлены у 11 (6,55%) детей, гиперплазия небных миндалин I-II степени – у 15 (8,93%) пациентов, вазомоторный ринит имели 7 (4,17%) детей.

У детей с бронхиальной астмой, включенных в исследование эндокринной патологии не выявлено.

14 (8,33%) пациентов наблюдаются неврологом по поводу синдрома вегетативной дисфункции. Для большинства детей с бронхиальной астмой характерна повышенная эмоциональная лабильность, раздражительность, тревожность, мнительность, нарушения сна, быстрая утомляемость. Эти симптомы выявляются как в период обострения заболевания, так и в постприступном периоде и периоде ремиссии.

Данные о наиболее частой сопутствующей патологии у детей с БА представлены в таблице 3.6. Согласно полученным результатам достоверно чаще бронхиальная астма сочеталась с другим аллергическим заболеванием ($p < 0,05$).

Таблица 3.6 – Сопутствующая патология у детей с БА

Заболевание	Число детей, имеющих сопутствующие заболевания
Аллергический ринит, поллиноз	46 (27,38%)
Атопический дерматит	16 (9,52%)
Ангioneвротический отек	3 (1,79%)
Крапивница	2 (1,19%)
Лекарственная аллергия	6 (3,57%)
Патология со стороны ЛОР-органов	33 (19,64%)
Синдром вегетативных дисфункций	14 (8,33%)

3.6 Результаты аллергологического обследования

3.6.1 Уровень IgE общего в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой

Уровень общего IgE в сыворотке крови в норме составляет от 0 до 100 МЕ/мл, повышение этого показателя более 100 МЕ/мл свидетельствует о большой вероятности аллергической патологии. При изучении этого показателя у пациентов, включенных в наше исследование, установлено, что уровень общего IgE составил 400,00 МЕ/мл [200,00; 665,00]. 18 (10,71%) детей имели низкие показатели, меньше 100 МЕ/мл, уровень в этой группе равен 70,00 МЕ/мл [34,00; 100,00]. У 86

(51,19%) пациентов показатель колебался в пределах 100-500 МЕ/мл. Уровень общего IgE в этой группе составил 330,00 МЕ/мл [200,00; 400,00]. 64 (38,10%) ребенка имели уровень этого показателя более 500 МЕ/мл. Результаты в этой группе равны 750,00 МЕ/мл [600,00; 1000,00] (таблица 3.7).

У 18 пациентов с бронхиальной астмой, включенных в исследование, установлен низкий уровень общего IgE, менее 100 МЕ/мл. Согласно литературным данным, низкие значения этого показателя у детей с аллергической патологией, может наблюдаться при моносенсибилизации. В тоже время, установлен тот факт, что при низком уровне IgE выявляются высокие показатели аллергенспецифического IgE, наблюдается меньшая конкуренция за рецепторы базофилов, тучных клеток [168].

Таблица 3.7 – Уровень общего IgE в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой (n=168)

Уровень общего IgE, МЕ/л	МЕ [25%; 75%]	Количество детей с бронхиальной астмой
<100	70,00 [37,00; 100,00]	18 (10,71%)
100-500	300,00 [200,00; 400,00]	86 (51,19%)
>500	700,00 [600,00; 1000,00]	64 (38,10%)

3.6.2 Результаты кожных скарификационных проб у детей с бронхиальной астмой

Детям, обследуемой группы проводились кожные скарификационные пробы с бытовыми аллергенами (домашняя пыль, *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*). Бытовая сенсибилизация установлена у 112 (66,67%) детей. Положительные кожные пробы к домашней пыли наблюдались у 41 (24,41 %) ребенка: реакцию на ++++ и +++ имели 12 детей, на ++ – 19, и на + – 10. Сенсибилизация к библиотечной пыли по результатам кожных проб выявлялась у 34 (27,98%) детей: сенсибилизацию на ++++ и +++ имели 9 детей, на ++ – 18, и на + – 7. Положительные результаты к *D. farinae* наблюдались у 29 (17,26%) детей, результаты распределились следующим образом: ++++ и +++ – у 9 детей, ++ – у 14 детей, + – у 6 детей. Сенсибилизация к *D. pteronyssinus* по результатам кожных проб выявлялась у 47 (27,98%) детей: сенсибилизацию на ++++ и +++ имели 14 детей, на ++ – 21, и на + – 12.

При постановке КСП с эпидермальными аллергенами (шерсть кошки, шерсть собаки, шерсть овцы, шерсть кролика, перхоть лошади,

волос человека) получены следующие результаты. Положительные результаты КСП с аллергеном шерсть кошки установлены у 39 (23,21%) пациентов, кожная реакция на ++++ и +++ отмечалась у 9 детей, на ++ – у 20 пациентов, на + – 10 детей. К аллергену шерсть собаки 26 (15,48%) детей имели положительные кожные тесты: реакция на ++++ и +++ наблюдалось у 11 детей, на ++ – у 9 пациентов, у 6 детей реакция на +. Положительные кожные пробы установлены у 18 (10,71%) пациентов с аллергеном шерсти овцы и шерсти кролика, у 14 (8,33%) детей с аллергеном перхоть лошади, у 10 (5,95%) пациентов с аллергеном волос человека.

Сенсибилизацию к пыльцевым аллергенам (береза, лещина, дуб, клен, овсяница, мятлик, райграс, лисохвост, костер, рожь, полынь, лебеда), по результатам КСП, имели 27 (16,07%) детей. У 17 (10,12%) пациентов выявлена сенсибилизация к пыльце деревьев. Наибольшее количество положительных результатов выявлено к пыльце березы и пыльце лещины. Положительные КСП с аллергенами злаковых трав (овсяница, мятлик, райграс, лисохвост, костер, рожь) отмечались у 20 (11,91%) ребенка. К пыльце овсяницы и мятлика установлено наибольшее количество положительных результатов. Сенсибилизация к сорным травам (полынь, лебеда) выявлена у 18 (10,71%) детей. Наиболее часто положительные кожные пробы наблюдались к полыни и лебеде.

Положительные реакции на пищевые аллергены выявлялись у 14 (8,33%) детей (коровье молоко, рис, свинина, говядина, треска, кура, гречка, белок куриного яйца, мандарин). Наибольшее количество положительных результатов было выявлено при проведении проб с коровьим молоком, треской, белком куриного яйца, мандарином.

ГЛАВА 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание бронхов, при котором, вследствие их гиперреактивности на аллергены или неспецифические факторы, развивается обратимая обструкция, приводящая к приступам удушья [42]. Морфологической основой гиперреактивности бронхиального дерева у пациентов с бронхиальной астмой является хроническое аллергическое воспаление, в котором участвует иммунная система [150]. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит нарушение функции иммунной системы, которое развивается вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа [2].

При развитии БА в организме наблюдается дисбаланс в системе Т-хелперов, при этом увеличивается количество Т-хелперов 2-го типа и относительное снижение активности Т-хелперов 1-го типа [183, 222].

Изучение показателей иммунного статуса, особенностей клинической картины проведено у 130 детей с атопической бронхиальной астмой легкого персистирующего течения. Средний возраст детей, включенных в исследование, составил 10,00 лет [7,00; 14,00], в группе наблюдалось 78 мальчиков и 52 девочки. Контрольную группу составили 30 здоровых детей обоих полов 5-18 лет, не имеющих аллергических заболеваний.

4.1 Показатели иммунного статуса детей с атопической бронхиальной астмой

Таблица 4.1 – Исследуемые субпопуляции лейкоцитов и лимфоцитов

CD3 ⁺	Т-лимфоциты
CD4 ⁺	Т-лимфоциты хелперы
CD4 ⁺ CD25 ⁺	Т-лимфоциты регуляторные
CD19 ⁺	В-лимфоциты
CD19 ⁺ CD23 ⁺	В-лимфоциты
CD203c ⁺	Базофилы
CD203c ⁺ CD63 ⁺	Активированные базофилы
CD203c ⁺ IgE ⁺	Активированные базофилы
FcεRI ⁺	Эозинофилы
CD23 ⁺ IgE ⁺	Активированные эозинофилы

В оценке иммунного статуса пациентов с бронхиальной астмой проводили определение субпопуляций лейкоцитов методом проточной цитометрии с наборами моноклональных антител к антигенам кластера дифференцировки CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺CD25⁺, CD19⁺, CD19⁺CD23⁺, CD203c⁺, CD203c⁺CD63⁺, CD203c⁺IgE, FcεRI⁺, CD23⁺IgE, CD23⁺IgE.

4.1.1 Фенотип лимфоцитов и базофилов у детей с atopической бронхиальной астмой

Уровень лейкоцитов, а также относительное и абсолютное количество лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой не имели статистически значимых отличий от показателей пациентов контрольной группы ($p>0,05$). Количество CD3⁺ Т-лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой составило 74,60% [70,60; 77,40], что статистически значимо отличалось от показателей контрольной группы, где уровень этого показателя установлен на уровне 70,65% [68,70; 72,60] ($p<0,05$). Однако, следует отметить, что в обеих группах показатели не выходили за пределы референтных значений (56-84%).

Уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов хелперов у детей с бронхиальной астмой равен 40,85% [36,80; 45,00], достоверных отличий с контрольной группой не установлено ($p>0,05$). Однако, при детальном анализе следует отметить, что у 32 (24,62%) детей уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов хелперов меньше 37%, что ниже референтных значений (37-50%). Абсолютный уровень CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов не имел достоверных отличий с показателями детей контрольной группы ($p>0,05$) (таблица 4.2).

Относительный уровень Т-лимфоцитов регуляторных, несущих на своей поверхности CD4⁺CD25⁺ рецептор, статистически значимо не отличался от контрольной группы и составил 0,50% [0,20; 1,00] ($p>0,05$). Абсолютный уровень этого показателя также не имел достоверных различий между опытной и контрольной группами ($p>0,05$). У 27 (20,77%) детей с бронхиальной астмой выявлен высокий уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов. У пациентов этой группы показатель значительно превышал референтные значения (<2% от Т-лимфоцитов), составил 4,60% [2,80; 8,90], что статистически значимо выше уровня детей контрольной группы ($p<0,001$). У пациентов с высоким относительным уровнем CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов абсолютный уровень равен 173,19 кл/мкл [114,54; 321,76], что достоверно выше, чем у детей, не имеющих аллергических заболеваний ($p<0,001$) (таблица 4.2).

Относительный и абсолютный уровень CD19⁺ В-лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой статистически значимо не отличался от

уровня детей контрольной группы ($p>0,05$). Количество $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов, т.е. В-лимфоцитов с низкоаффинным рецептором для IgE (FcεRII), в группе детей с бронхиальной астмой составило 31,90% [11,60; 51,90], что достоверно выше уровня детей контрольной группы, где этот показатель равен 3,45% [2,10; 4,20] ($p<0,0001$). Абсолютный уровень этого показателя также в 10 раз выше в сравнении с показателем контрольной группы ($p<0,0001$) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Абсолютное и относительное содержание субпопуляций лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой

Показатели, единицы измерения	Me [25%; 75%]		Референтные значения
	Дети с БА (n=130)	Контрольная группа (n=40)	
Лейкоциты, $\times 10^9$	7,22 [6,20; 8,80]	7,05 [6,50; 7,80]	6,10-11,40
Лимфоциты, %	42,00 [36,00; 48,00]	39,00 [34,00; 44,00]	20-45
Лимфоциты, $\times 10^9$	3,02 [2,48; 3,83]	2,68 [2,52; 3,22]	
CD3 ⁺ , %	74,60 [70,60; 77,40]	70,65 [68,70; 72,60]*	56-84%
CD3 ⁺ , $\times 10^9$	2,18 [1,81; 2,86]	1,94 [1,80; 2,29]	
CD4 ⁺ , %	40,85 [36,80; 45,00]	42,95 [39,80; 44,60]	37-50%
CD4 ⁺ , $\times 10^9$	1,22 [0,97; 1,54]	1,17 [1,00; 1,23]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	0,50 [0,20; 1,00]	0,55 [0,30; 0,80]	<2% от Т- лимфоцитов
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	16,18 [6,05; 31,46]	17,09 [10,49; 19,74]	
CD19 ⁺ , %	14,20 [12,70; 16,40]	13,50 [11,40; 14,60]	9-16%
CD19 ⁺ , кл/мкл	442,67 [330,72; 554,85]	372,56 [286,82; 435,25]	
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , %	31,90 [11,60; 51,90]	3,45 [2,10; 4,20]**	<2% от В- лимфоцитов
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	124,73 [52,48; 221,89]	10,83 [8,37; 15,50]**	

Примечание: * – достоверные отличия между группами с $p<0,05$; ** – достоверные отличия между группами с $p<0,0001$

У детей с atopической бронхиальной астмой уровень $CD203c^+$ базофилов составил 4,00 кл/мкл [3,00; 7,00], что достоверно не отличалось от пациентов контрольной группы ($p>0,05$). Относительный уровень

CD203c⁺CD63⁺ базофилов у детей с бронхиальной астмой равен 66,70% [46,70; 80,40], статистически значимо выше в сравнении с уровнем этих клеток в контрольной группе, где этот показатель равен 14,20% [12,90; 15,80] (p<0,0001). Абсолютный уровень базофилов, несущих на своей поверхности активационный рецептор CD203c⁺CD63⁺, у детей с бронхиальной астмой статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p<0,0001). Уровень CD203c⁺ базофилов выше референтных значений, более 4,00 кл/мкл, установлен у 5 детей с бронхиальной астмой. В тоже время относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ у большинства детей с бронхиальной астмой превышал референтные значения, т.е. установлен на уровне более 15%. 122 пациента с бронхиальной астмой имели высокие уровни этого показателя. При изучении уровня активированных базофилов, несущих на своей поверхности IgE, получены следующие результаты. Относительный уровень CD203c⁺IgE⁺ базофилов составил 35,55% [21,70; 46,80], абсолютный уровень равен 1,43 кл/мкл [0,75; 2,30]. Оба показателя статистически значимо выше уровня детей контрольной группы (p<0,01). Низкий уровень CD203c⁺IgE⁺ базофилов (<30%) имели 49 (37,69%) детей, при этом у 4 детей установлен низкий уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов, а 45 (34,62%) пациентов имели высокий уровень клеток, имеющих на своей поверхности этот рецептор (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Фенотипирование базофилов у детей с бронхиальной астмой

Показатели, единицы измерения	Me [25%; 75%]		Референтные значения
	Дети с БА (n=130)	Контрольная группа (n=40)	
CD203c ⁺ , кл/мкл	4,00 [3,00; 7,00]	3,00 [2,00; 4,00]	<4,0 кл/мкл
CD203c ⁺ CD63 ⁺ % от CD203c ⁺ базофилов	66,70 [46,70; 80,40]	14,20 [12,90;15,80]**	<15%
CD203c ⁺ CD63 ⁺ , кл/мкл	2,30 [1,30; 4,62]	0,45 [0,43; 0,55]**	
CD203c ⁺ IgE ⁺ , % от CD203c ⁺ базофилов	35,55 [21,70; 46,80]	20,35 [17,50; 24,00]*	<30%
CD203c ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	1,43 [0,75; 2,30]	0,63 [0,48; 0,89]*	

Примечание: * – достоверные отличия между группами с p<0,01; ** – достоверные отличия между группами с p<0,0001

Согласно литературным данным, повышение уровня IgE в сыворотке крови приводит к повышению экспрессии высокоаффинного рецептора на базофилах [177]. В группе пациентов, где проводилось изучение фенотипа, уровень общего IgE составил 400,00 МЕ/мл [200,00; 670,00], статистически значимо не отличался от уровня всех детей с бронхиальной астмой, включенных в исследование. В таблице 4.4 представлены данные по количеству детей, имеющих определенный уровень общего IgE, а также медиана и интерквартильный интервал для каждой группы (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Уровень общего IgE в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой (n=130)

Уровень общего IgE, МЕ/л	МЕ [25%; 75%]	Количество детей с бронхиальной астмой
<100	70,00 [37,00; 100,00]	15 (11,54%) детей
100-500	300,00 [200,00; 400,00]	61 (46,92%) ребенок
>500	700,00 [600,00; 1000,00]	54 (41,54%) ребенка

Так, сопоставив результаты определения уровня общего IgE с уровнем CD203c⁺, CD203c⁺CD63⁺, CD203c⁺IgE⁺ базофилов, получены следующие результаты. У 3 детей, имевших уровень CD203c⁺ выше референтных значений, показатель общего IgE был значительно повышен, более 700 МЕ/мл. У 8 детей, имевших уровень CD203c⁺CD63⁺ ниже референтных значений, уровень общего IgE составил 890 МЕ/мл [520,00; 3000,00], что значительно превышает норму. У детей, имевших низкие уровни общего IgE (<100 МЕ/мл), показатель CD203c⁺CD63⁺ составил 74,1% [47,7%; 89,5%], что достоверно выше показателя детей контрольной группы (p<0,05). У детей с низким показателем CD203c⁺IgE⁺ уровень общего IgE составил 465 МЕ/мл [270,00; 700,00]. Таким образом, у детей с бронхиальной астмой в период ремиссии не прослеживается четкая взаимосвязь уровня базофилов, несущих рецепторы активации с уровнем общего IgE. Корреляции между уровнем общего IgE и уровнем базофилов не выявлено.

4.1.2 Фенотип эозинофилов у детей с атопической бронхиальной астмой

В развитии воспалительного процесса при бронхиальной астме принимают участие различные клетки, однако эозинофилы являются одними из основных участников, играющих значительную роль в патогенезе аллергических заболеваний. При аллергии наблюдается увеличе-

ние количества этих клеток в крови, до 10-20%, что получило название «эозинофилия» [170]. В гранулах эозинофилов содержатся белки, основными являются цитотоксин и нейротоксин. Эти белки способны повреждать собственные клетки организма. В результате активации эозинофилов из гранул высвобождаются медиаторы аллергических реакций, а также цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ГМ-КСФ и ФНО α . Помимо этого эти клетки несут на своей поверхности рецепторы для C4, C3, C3b компонентов комплемента, а также для Fc-фрагментов IgG, IgE. CD23 является низкоаффинным рецептором для IgE [103].

В норме абсолютный уровень эозинофилов в периферической крови составляет $0,055-0,550 \times 10^9/\text{л}$ (55,0-550,0 кл/мкл), относительное содержание – 1-5% [107]. При изучении фенотипа эозинофилов у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, относительный уровень этих клеток составил 6,00% [3,00; 8,00], абсолютный показатель – 417,00 кл/мкл [232,00; 636,00]. Этот показатель статистически значимо выше результатов детей контрольной группы, где относительный уровень равен 2,50% [1,00; 3,00%], абсолютное значение – 166,50 кл/мкл [86,00; 213,00] ($p < 0,001$).

При определении уровня эозинофилов, несущих Fc ϵ RI⁺ рецептор, который является высокоаффинным рецептором для IgE, показатель составил 420,00 кл/мкл [250,00; 660,00], что достоверно выше уровня контрольной группы, где уровень Fc ϵ RI⁺ эозинофилов равен 200,00 кл/мкл [140,00; 240,00] ($p < 0,001$). Уровень, превышающий референтные значения (<440,00 кл/мкл), установлен у 61 (46,92%) пациента с бронхиальной астмой. В этой группе детей этот показатель равен 660,00 кл/мкл [580,00; 840,00]. У 58 пациентов высокий уровень эозинофилов сочетался с высоким уровнем эозинофилов, несущих Fc ϵ RI⁺ рецептор.

Количество эозинофилов, несущих на своей поверхности CD23⁺IgE⁺ рецептор, составило 62,20% [35,40; 76,60], абсолютный показатель равен 223,37 кл/мкл [105,30; 375,24]. Полученные результаты достоверно выше показателей детей контрольной группы, где относительный уровень равен 25,45% [14,30; 30,60] ($p < 0,001$), а абсолютный – 30,88 кл/мкл [25,63; 42,84] ($p < 0,0001$) (таблица 4.5).

Относительный уровень эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, превышал референтные значения (<40%) у 92 (70,77%) детей. Уровень этих клеток у пациентов этой группы 70,60% [58,25; 80,30], абсолютный уровень составил 289,80 кл/мкл [172,36; 405,31]. При этом 56 детей с эозинофилией имели высокий уровень этого показателя (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Фенотипирование эозинофилов у детей с бронхиальной астмой (n=130)

Показатели, единицы измерения	Me [25%; 75%]		Референтные значения
	Дети с БА (n=130)	Контрольная группа (n=40)	
эозинофилы, %	6,00 [3,00; 8,00]*	2,50 [1,00; 3,00]	<5%
эозинофилы, кл/мкл	417,00 [232,00; 636,00]*	166,50 [86,00; 213,00]	55,0-550,0
FcεRI ⁺ , кл/мкл	420,00 [250,00; 660,00]*	200,00 [140,00; 240,00]	<440,0
CD23 ⁺ IgE ⁺ , %	62,20 [35,40; 76,60]*	25,45 [14,30; 30,60]	<40%
CD23 ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	223,37 [105,30; 375,24]**	30,88 [25,63; 42,84]**	

Примечание: * – отличие от контроля с $p < 0,001$; ** – отличие от контроля с $p < 0,0001$

Таблица 4.6 – Уровни корреляции общего IgE с показателями фенотипа эозинофилов у детей с атопической бронхиальной астмой (n=130)

Аллергены	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
Общий IgE / Эозинофилы (абсолютный уровень)	+0,367	$p < 0,01$
Общий IgE / FcεRI ⁺ эозинофилы	+0,389	$p < 0,01$
FcεRI ⁺ эозинофилы / CD23 ⁺ IgE ⁺ эозинофилы (абсолютный уровень)	+0,677	$p < 0,0001$

При сопоставлении показателей фенотипа эозинофилов с уровнем общего IgE установлены корреляционные взаимоотношения. Средняя корреляция наблюдалась между уровнем общего IgE и абсолютным уровнем эозинофилов ($r = +0,367$; $p < 0,01$), соответственно уровень общего IgE коррелировал с уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор ($r = +0,389$; $p < 0,01$). Высокий уровень корреляции установлен между уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор и абсолютным уровнем эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор ($r = +0,677$; $p < 0,0001$) (таблица 4.6).

4.1.3 Корреляционные взаимоотношения между показателями иммунного статуса у детей с atopической бронхиальной астмой

При изучении корреляционных взаимоотношений между показателями иммунного статуса выявлены следующие особенности. Высокий уровень корреляции установлен между относительным уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов и относительным уровнем $CD19^+$ В-лимфоцитов – $r=+0,7310$ ($p<0,00001$). Относительный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов коррелировал с относительным уровнем эозинофилов, несущих $CD23^+IgE^+$ рецептор, показатель равен $r=+0,7609$ ($p<0,001$). Средний уровень корреляции зафиксирован между абсолютными уровнями этих показателей $r=+0,4176$ ($p<0,00001$) (таблица 4.7).

При изучении фенотипа базофилов высокая корреляция получена между абсолютным уровнем $CD203c^+$ и $CD203c^+CD63^+$ базофилов, $r=+0,7805$ ($p<0,00001$). Абсолютный уровень $CD203c^+$ базофилов коррелировал с абсолютным уровнем $CD203c^+IgE^+$ базофилов, показатель равен $r=+0,8087$ ($p<0,000001$). Высокий уровень корреляции установлен также между абсолютными уровнями базофилов, несущих $CD203c^+CD63^+$ и $CD203c^+IgE^+$ рецептор, $r=+0,7727$ ($p<0,00001$) (таблица 4.7).

Коррелировали между собой и показатели фенотипа эозинофилов, высокий уровень корреляционной зависимости установлен между уровнем эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ и абсолютным уровнем $CD23^+IgE^+$ эозинофилов, $r=+0,6767$ ($p<0,00001$) (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Уровни корреляции между различными показателями иммунитета при аллергической бронхиальной астме у детей ($n=130$)

Показатели фенотипа лейкоцитов	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
$CD4^+/CD19^+$ (%)	-0,2217	$p<0,05$
$CD4^+/CD19^+$ (кл/мкл)	0,7310	$p<0,00001$
$CD4^+CD25^+/CD19^+$ (кл/мкл)	0,2710	$p<0,01$
$CD4^+CD25^+/CD19^+CD23^{++}$ (кл/мкл)	-0,2156	$p<0,05$
$CD19^+/CD19^+CD23^{++}$ (кл/мкл)	0,2553	$p<0,01$

CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ / CD203c ⁺ CD63 ⁺ (%)	0,2791	p<0,005
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ /CD23 ⁺ IgE ⁺ (%)	0,7609	p<0,001
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ /CD23 ⁺ IgE ⁺ (кл/мкл)	0,4176	p<0,00001
CD203c ⁺ /CD203c ⁺ CD63 ⁺ (кл/мкл)	0,7805	p<0,00001
CD203c ⁺ /CD203c ⁺ IgE ⁺ (кл/мкл)	0,8087	p<0,000001
CD203c ⁺ CD63 ⁺ / CD203c ⁺ IgE ⁺ (%)	0,2922	p<0,001
CD203c ⁺ CD63 ⁺ / CD23 ⁺ IgE(%)	0,1876	p<0,05
CD203c ⁺ CD63 ⁺ /CD203c ⁺ IgE ⁺ (кл/мкл)	0,7727	p<0,00001
CD203c ⁺ IgE ⁺ /FcεRI ⁺ (кл/мкл)	0,1847	p<0,05
FcεRI ⁺ /CD23 ⁺ IgE ⁺ (кл/мкл)	0,6767	p<0,00001

Выводы

1. У детей с atopической бронхиальной астмой абсолютный уровень CD3⁺ Т-лимфоцитов, относительный и абсолютный уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов, CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, CD19⁺ В-лимфоцитов не имели достоверных отличий в сравнении с уровнем детей контрольной группы (p>0,05). Относительный уровень CD3⁺ Т-лимфоцитов статистически значимо отличался от контрольной группы (p<0,05). Относительный и абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов у пациентов с бронхиальной астмой статистически значимо превышал уровень этого показателя у детей контрольной группы (p<0,0001).

2. Изучая фенотип базофилов у детей с бронхиальной астмой установлено, что уровень CD203c⁺ базофилов достоверно не отличался от уровня детей контрольной группы (p>0,05). Относительный и абсолютный уровень базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор, в группе пациентов с бронхиальной астмой статистически значимо выше, чем у детей, не имеющих аллергической патологии (p<0,0001). Показатели активированных базофилов, несущие

CD203c⁺IgE⁺ рецептор, статистически значимо превышали уровень контрольной группы ($p < 0,01$).

3. Полученные данные об иммунном статусе детей с atopической бронхиальной астмой свидетельствуют об участии В-лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD19⁺CD23⁺ рецептор, а также базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ и CD203c⁺IgE⁺ рецепторы, в патогенезе этого заболевания. Определение уровня этих клеток является необходимым для оценки иммунного статуса детей с этим заболеванием.

4. У детей с atopической бронхиальной астмой относительное и абсолютное содержание эозинофилов, а также эозинофилов несущих FcεRI⁺ рецептор, статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У 61 (46,92%) ребенка с бронхиальной астмой установлен уровень эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, превышающий референтные значения ($< 440,00$ кл/мкл). У 58 пациентов высокий уровень эозинофилов сочетался с высоким уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор. Относительное количество эозинофилов, несущих на своей поверхности CD23⁺IgE⁺ рецептор статистически значимо выше у детей с atopической бронхиальной астмой ($p < 0,001$), абсолютное количество этих клеток также достоверно отличалось от контрольной группы ($p < 0,0001$).

5. При изучении корреляционных взаимосвязей уровня общего IgE с фенотипом базофилов и эозинофилов получены следующие данные. У детей с бронхиальной астмой в период ремиссии не прослеживается четкая взаимосвязь уровня базофилов, несущих рецепторы активации с уровнем общего IgE. Корреляции между уровнем общего IgE и уровнем базофилов не выявлено. Высокий уровень корреляции выявлен между уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор и абсолютным уровнем эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор ($r = +0,677$; $p < 0,0001$). Корреляция наблюдалась между уровнем общего IgE и абсолютным уровнем эозинофилов ($r = +0,367$; $p < 0,01$), а также уровнем общего IgE и уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор ($r = +0,389$; $p < 0,01$).

4.2 Клинико-аллергологическая характеристика эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей

В настоящее время активно изучаются фенотипы бронхиальной астмы. Для пациентов с этим аллергическим заболеванием, имеющих определенный фенотип, характерно наличие общих клинических и биологических признаков. Формирование фенотипа происходит на основе генотипа пациента с участием факторов окружающей среды [25]. С целью выявления клинического фенотипа БА оценивают клинические и

анамнестические характеристики, которые позволяют распределить пациентов по подгруппам (фенотипировать). Основные характеристики и сопутствующие состояния, которые учитываются при разделении на клинические фенотипы, включают определение времени дебюта заболевания, возрастных особенностей, наличие или отсутствие атопии и т.д. [163].

В тоже время клиническое фенотипирование не предусматривает описание этиологических и патофизиологических механизмов и их взаимосвязей. С точки зрения патогенеза бронхиальной астмы следует изучать эндотипы заболевания, которые лежат в основе формирования определенного клинического фенотипа [244, 415]. В основе биологического эндотипирования лежит выявление доминирующего подтипа воспаления и его биологических маркеров (индикаторов), которые присутствуют либо в моноварианте, либо дополняют друг друга [163, 415].

При изучении уровня эозинофилов у детей с бронхиальной астмой увеличение количества этих клеток выявлено у 71 (54,62%) ребенка (II группа). Нормальный уровень этих клеток установлен у 59 (45,38%) детей с бронхиальной астмой (группа I). У пациентов второй группы установлены следующие особенности анамнеза, клинической картины, результатов аллергологического обследования, эффективности применения лекарственных средств.

При изучении семейного анамнеза, выявлено, что у детей с эозинофилией в большинстве случаев прослеживается наследственный характер заболевания. 56 (78,87%) детей имели близких родственников, страдающих аллергическими заболеваниями. Наибольший процент приходился на долю бронхиальной астмы, 24 (33,80%) ребенка имели близких родственников, страдающих этим заболеванием. У 17 (23,94%) детей близкие родственники наблюдались по поводу атопического дерматита.

Первые проявления аллергии в этой группе пациентов наблюдались у 45 (63,38%) детей на первом году жизни. Чаще всего в клинической картине выявлялись кожные проявления непереносимости пищевых продуктов, причем 19 (26,76%) детей высыпания на коже отмечают в возрасте до трех месяцев, 12 (16,90%) пациентов – в возрасте до полугодя, у 14 (19,72%) детей установлены первые кожные проявления после 6 месяцев. У большинства детей наблюдалась сыпь в области щек, за ушами, на ягодицах и голенях. Родители отмечали, что сыпь сопровождалась выраженным зудом.

У 50 (71,43%) детей с бронхиальной астмой, имеющих повышенный уровень эозинофилов в общем анализе крови, выявлена сопутствующая патология аллергической природы. Наиболее часто у пациентов наблюдался аллергический ринит, это заболевание установлено у 34 (47,89%) детей. 10 (14,09%) детей имели атопический дерматит, у 4

(5,63%) пациентов в анамнезе была лекарственная аллергия, 2 (2,82%) ребенка страдали хронической крапивницей.

Наиболее часто первые эпизоды бронхообструкции у детей с бронхиальной астмой с эозинофилией наблюдались в возрасте двух-трех лет. Это было характерно для 41 (57,75%) ребенка. Однако у 8 (11,27%) детей первые эпизоды бронхообструкции установлены уже на первом году жизни. 17 (23,94%) пациентов первые случаи бронхообструктивного синдрома отмечают в возрасте 4-6 лет. В школьном возрасте, после 6 лет, впервые одышка наблюдалась только у 9 (12,68%) пациентов. Учитывая данные анамнеза, диагноз БА в возрасте до 3-х лет установлен у 45 (63,38%) детей, у 26 (36,62%) пациентов диагноз установлен в дошкольном или школьном возрасте.

Таблица 4.8 – Фенотипирование эозинофилов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от уровня эозинофилов

Показатели, единицы измерения	Me [25%; 75%]			Достоверные отличия с контрольной группой
	I группа (n=59)	II группа (n=71)	Контрольная группа (n=40)	
эозинофилы, %	3,00 [2,00-4,00]	8,00 [6,00-10,00]*	2,50 [1,00-3,00]	$p_{п-к} < 0,0001$
эозинофилы, кл/мкл	225,00 [144,60-330,00]	629,10 [456,00-759,00]*	166,50 [86,00-213,00]	$p_{п-к} < 0,0001$
FcεRI ⁺ , кл/мкл	230,00 [160,00-350,00]	630,00 [460,00-760,00]*	200,00 [140,00-240,00]	$p_{п-к} < 0,0001$
CD23 ⁺ IgE ⁺ , %	57,80 [35,40-70,70]	64,60 [32,30-81,80]	25,45 [14,30-30,60]	$p_{г-к} < 0,001$; $p_{п-к} < 0,001$
CD23 ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	105,30 [49,31-206,04]	349,81 [219,11-501,70]*	30,88 [25,63-42,84]	$p_{г-к} < 0,01$; $p_{п-к} < 0,0001$

Примечание – * – достоверные отличия между I и II группами с $p < 0,0001$; n – количество детей в группе

Для купирования бронхообструкции 62 (87,32%) ребенка использовали β₂-агонисты короткого действия, применение которых позволяло быстро улучшить состояние пациентов и устранить явления обструкции. В качестве базисной терапии для пациентов с бронхиальной астмой с эозинофилией наилучший терапевтический эффект наблюдался после применения ингаляционных глюкокортикостероидов. Эти лекарствен-

эти средства в качестве базисной терапии использовали 66 (92,96%) детей.

Изучая иммунный статус, при определении показателей фенотипа лимфоцитов и базофилов, статистически значимых отличий между группами детей с бронхиальной астмой, имеющих нормальный уровень эозинофилов и пациентами с эозинофилией не установлено ($p > 0,05$).

Учитывая, что наши группы имели достоверные отличия по уровню эозинофилов, сравнивая результаты по определению фенотипа этих клеток, получены статистически значимые различия. Уровень $Fc\epsilon R1^+$ эозинофилов у детей с эозинофилией составил 630,00 кл/мкл [460,00-760,00], что статистически значимо выше, чем у пациентов без эозинофилии ($p < 0,0001$). В группе детей с нормальным уровнем эозинофилов при определении этого показателя достоверных отличий с контрольной группой не выявлено ($p > 0,05$). При этом 56 (78,87%) детей с эозинофилией имели высокий абсолютный уровень $CD23^+IgE^+$ эозинофилов. Уровень этих клеток у детей с эозинофилией составил 349,81 кл/мкл [219,11-501,70], что статистически значимо выше, чем у пациентов с бронхиальной астмой, имеющих нормальный уровень эозинофилов, и детей контрольной группы ($p < 0,0001$). Относительные значения уровня $CD23^+IgE^+$ эозинофилов у всех детей с бронхиальной астмой имели статистически более высокие показатели в сравнении с пациентами контрольной группы ($p < 0,05$) (таблица 4.8).

При проведении аллергологического обследования у детей с эозинофилией наблюдались следующие особенности. Положительные кожные пробы к *Dermatophagoides pteronyssinus* выявлены у 49 (69,01%) детей: реакцию на ++++ и +++ имели 15 детей, на ++ – 22 ребенка, на + – 12 пациентов. Сенсибилизация к аллергену шерсть кошки по результатам кожных проб выявлялась у 23 (32,39%) детей: сенсибилизацию на ++++ и +++ имели 10 детей, на ++ – 8 пациентов, на + – 5 детей. Положительные результаты к аллергену шерсть собаки наблюдались у 14 (19,72%) детей, результаты распределились следующим образом: ++++ и +++ – у 5 детей, ++ – у 6 пациентов, + – у 3 детей. Одновременно к двум аллергенам сенсибилизация установлена у 18 детей, у 9 пациентов положительные пробы установлены к трем аллергенам.

При определении уровня IgE-антител к *Dermatophagoides pteronyssinus* у 67 (94,37%) пациентов с эозинофилией установлен показатель выше референтных значений ($< 0,35$ МЕ/мл), составил 28,54 МЕ/мл [7,93; 47,54]. У 58 (81,69%) детей выявлен высокий уровень IgE-антител к аллергену шерсть кошки, составил 3,41 МЕ/мл [0,70; 16,06]. К аллергену шерсть собаки этот показатель находился на уровне 0,69 МЕ/мл [0,38; 2,04], высокий уровень установлен у 39 (54,93%) детей. Все дети, имеющие положительные результаты КСП, имели высокий уровень IgE-антител к этому аллергену в сыворотке крови, однако в ряде случаев

IgE-антитела в сыворотке крови выявлялись, при этом результаты КСП были отрицательными. Полученные данные свидетельствуют о более высокой информативности лабораторных тестов, что может быть обусловлено низкой чувствительностью кожных проколов в детском возрасте [1].

Выводы

1. У 56 (78,87%) детей с бронхиальной астмой, имеющих эозинофильный фенотип, близкие родственники имели аллергические заболевания, 45 (63,38%) пациентов на первом году жизни имели первые проявления аллергии. Сопутствующая аллергическая патология установлена у 50 (71,43%) пациентов. В возрасте до 3-х лет диагноз бронхиальной астмы установлен у 45 (63,38%) детей с эозинофилией, у 26 (36,62%) пациентов диагноз установлен в дошкольном или школьном возрасте. Оптимальный эффект при лечении пациентов этой группы получен при назначении в качестве базисной терапии ингаляционных глюкокортикостероидов, а также β_2 -агонистов короткого действия для купирования эпизодов бронхообструкции.

2. В группе детей с эозинофилией 58 (81,69%) пациентов имели высокий уровень эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ рецептор, и 56 (78,87%) детей – высокий уровень эозинофилов, несущих $CD23^+IgE^+$ рецептор. При иммунологическом обследовании у пациентов с эозинофильным фенотипом установлено статистически значимое увеличение количества эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ рецептор, а также достоверно более высокий абсолютный уровень эозинофилов, экспрессирующих $CD23^+IgE^+$ рецептор, в сравнении с детьми с нормальным уровнем эозинофилов и контрольной группой ($p < 0,0001$). Так, у большинства пациентов с эозинофильным фенотипом в сыворотке крови выявляется повышенный уровень IgE-антител к бытовым и эпидермальным аллергенам, а также наблюдаются положительные кожные скарификационные пробы с этими аллергенами. Дальнейшее изучение взаимосвязей между клинической картиной и результатами аллергологических и иммунологических исследований, изучение взаимосвязи фенотипа и механизма развития заболевания поможет провести более четкое выделение подгрупп с общими характеристиками и будет способствовать правильному подбору лекарственных средств в зависимости от варианта течения бронхиальной астмы.

4.3 Определение специфических IgE антител в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой, корреляционные связи с показателями иммунного статуса

При определении уровня IgE-антител в сыворотке крови к аллергенам различных групп установлены следующие особенности. 127 (97,69%) детей имели высокий уровень IgE-антител к аллергену *D. pteronyssinus* (d1), он составил 28,19 МЕ/мл [3,14; 47,08]. Определяя уровень IgE-антител к эпидермальным аллергенам, следует отметить, что показатели были значительно ниже. К аллергену шерсть кошки (e1) уровень IgE-антител равен 3,76 МЕ/мл [0,51; 17,59]. IgE-антитела к аллергену шерсть собаки (e5) установлены на уровне 0,69 МЕ/мл [0,35; 2,06]. При этом к аллергену шерсть кошки (e1) у 121 (93,08%) ребенка в сыворотке крови установлен высокий уровень антител этого класса. Уровень IgE-антител, превышающий референтные значения, к аллергену шерсть собаки (e5) наблюдался у 98 (75,38%) детей.

В ходе работы определяли уровень IgE-антител к наиболее значимым пищевым аллергенам: яичный белок (f1) и молоко коровье (f2). Установлено, что 95 (73,08%) детей с atopической бронхиальной астмой в сыворотке крови имеют повышенный уровень IgE-антител аллергену яичный белок (f1), он составил 0,74 МЕ/мл [0,33; 2,55]. IgE-антитела к аллергену молоко коровье (f2) зафиксированы на уровне 1,23 МЕ/мл [0,61; 4,04], у 117 (90%) детей показатель превышал референтные значения (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Уровень IgE-антител к аллергенам у пациентов с бронхиальной астмой (n=130)

Аллергены	IgE-антитела (МЕ/мл) Me [25%; 75%]	Количество детей, имеющих высокий уровень IgE-антител (>0,35 МЕ/мл)
IgE-антитела к аллергену <i>D. pteronyssinus</i> (d1)	28,19 [3,14-47,08]	127 (97,69%)
IgE-антитела к аллергену шерсть кошки (e1)	3,76 [0,51-17,59]	121 (93,08%)
IgE-антитела к аллергену шерсть собаки (e5)	0,69 [0,35-2,06]	98 (75,38%)
IgE-антитела к аллергену яичный белок (f1)	0,74 [0,33-2,55]	95 (73,08%)
IgE-антитела к аллергену молоко коровье (f2)	1,23 [0,61-4,04]	117 (90%)

В ходе работы изучены корреляционные взаимосвязи между IgE-антителами в сыворотке крови и показателями иммунного статуса у детей с atopической бронхиальной астмой. Степень корреляции между IgE-антителами к аллергену *D. pteronyssinus* (d1) и абсолютным уровнем эозинофилов была низкой ($r=+0,225$; $p<0,05$).

Установлена высокая корреляция между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти кошки (e1) и уровнем IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) ($r=+0,762$; $p<0,000001$). Кроме того, средний уровень корреляции установлен между уровнем IgE-антител к данному аллергену и абсолютным уровнем эозинофилов ($r=+0,547$; $p<0,000001$), а также между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти кошки (e1) и абсолютным уровнем базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺IgE⁺ рецептор ($r=+0,456$; $p<0,0001$).

Высокий уровень корреляции установлен между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) и абсолютным уровнем эозинофилов ($r=+0,762$; $p<0,000001$). Уровень IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) коррелировал с абсолютным уровнем базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺IgE⁺ рецептор ($r=+0,669$; $p<0,000001$).

Уровень IgE-антител к аллергену яичного белка (f1) коррелировал с уровнем IgE-антител к аллергену молока коровьего (f2) ($r=+0,6517$; $p<0,000001$). Низкая корреляция установлена также между уровнем IgE-антител к аллергену яичного белка (f1) и абсолютным уровнем базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺IgE⁺ рецептор ($r=+0,2334$; $p<0,05$).

В тоже время следует отметить, что корреляция между уровнем специфических антител класса IgE и уровнем общего IgE не установлена. Пациенты с бронхиальной астмой, имеющие высокий уровень специфических IgE-антител могут иметь как высокий уровень общего IgE, так и низкий. Согласно литературным данным, что метод определения общего IgE обладает невысокой диагностической специфичностью, так как 30% пациентов с atopическими заболеваниями имеют уровень общего IgE в пределах нормы, повышение общего IgE ассоциируется не только с аллергическими болезнями, но и паразитарными инвазиями [40].

Таким образом, анализируя полученные корреляционные связи, следует отметить, что специфические IgE-антитела к аллергенам одной группы коррелировали между собой, что вероятно говорит о сходной антигенной структуре. Установленная корреляция между аллергеном яичного белка и аллергеном коровьего молока, антигенами не обладающими антигенным родством, указывает на возможность существования общего механизма, который запускает развитие аллергического процесса. В данном случае корреляция установлена между пищевыми алллергенами, что позволяет предположить связь этого механизма с

увеличением проницаемости кишечного барьера для макромолекул пищи [115]. В тоже время IgE-антитела к бытовым и эпидермальным аллергенам коррелировали с абсолютным уровнем эозинофилов. IgE-антитела к эпидермальным аллергенам и аллергену яичного белка коррелировали с уровнем базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺IgE⁺ рецептор (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Уровни корреляции между IgE-антителами к различным аллергенам и показателями иммунного статуса у детей с atopической бронхиальной астмой (n=130)

Показатели фенотипа лейкоцитов	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
IgE-антитела к аллергену D. pteronyssinus (d1) (МЕ/мл) / уровень эозинофилов (кл/мкл)	+0,225	p<0,05
IgE-антитела к аллергену шерсть кошки (e1) (МЕ/мл) / IgE-антитела к аллергену шерсть собаки (e5) (МЕ/мл)	+0,762	p<0,000001
IgE-антитела к аллергену шерсть кошки (e1) (МЕ/мл) / уровень эозинофилов (кл/мкл)	+0,547	p<0,000001
IgE-антитела к аллергену шерсть кошки (e1) (МЕ/мл) / CD203c ⁺ IgE ⁺ (кл/мкл)	+0,456	p<0,0001
IgE-антитела к аллергену шерсть собаки (e5) (МЕ/мл) / уровень эозинофилов (кл/мкл)	+0,762	p<0,000001
IgE-антитела к аллергену шерсть собаки (e5) (МЕ/мл) / CD203c ⁺ IgE ⁺ (кл/мкл)	+0,669	p<0,000001
IgE-антитела к аллергену яичный белок (f1) (МЕ/мл) / IgE-антитела к аллергену молоко коровье (f2)	+0,6517	p<0,000001
IgE-антитела к аллергену яичный белок (f1) (МЕ/мл) / CD203c ⁺ IgE ⁺ (кл/мкл)	+0,2334	p<0,05

Выводы

1. У детей с бронхиальной астмой в сыворотке крови определяется высокий уровень IgE-антител к аллергенам различных групп. 127 (97,69%) детей имели высокий уровень IgE-антител к аллергену *D. pteronyssinus* (d1), к аллергену шерсть кошки (e1) – 121 (93,08%) ребенок, к аллергену шерсть собаки (e5) – 98 (75,38%) детей. Уровень IgE-антител к наиболее значимым пищевым аллергенам в обследуемой группе детей достоверно ниже, чем к бытовым и эпидермальным аллергенам ($p < 0,01$), в тоже время показатели превышали в 2 и более раз референтные значения. У 95 (73,08%) детей с atopической бронхиальной астмой в сыворотке крови установлен повышенный уровень IgE-антител аллергену яичный белок (f1), у 117 (90%) пациентов к аллергену молоко коровье (f2).

2. Высокая корреляция установлена между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти кошки (e1) и уровнем IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) ($r = +0,762$; $p < 0,000001$). Средний уровень корреляции установлен между уровнем IgE-антител к данному аллергену и абсолютным уровнем эозинофилов ($r = +0,547$; $p < 0,000001$), а также между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти кошки (e1) и абсолютным уровнем базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺IgE⁺ рецептор ($r = +0,456$; $p < 0,0001$). Высокий уровень корреляции установлен между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) и абсолютным уровнем эозинофилов ($r = +0,762$; $p < 0,000001$). Уровень IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) коррелировал с абсолютным уровнем базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺IgE⁺ рецептор ($r = +0,669$; $p < 0,000001$). Уровень IgE-антител к аллергену яичного белка (f1) коррелировал с уровнем IgE-антител к аллергену молока коровьего (f2) ($r = +0,6517$; $p < 0,000001$).

4.4 Показатели иммунного статуса детей с atopической бронхиальной астмой в различных возрастных группах

Изучая механизмы, определяющих развитие и течение аллергических заболеваний, следует учитывать особенности иммунной системы в детском возрасте и их влияние на показатели иммунного статуса [115]. Формирование иммунной системы ребенка продолжается несколько лет, при этом находясь под влиянием различных экзогенных факторов [146]. Знание особенностей иммунного статуса, как здорового ребенка, так и при различных заболеваниях, особенно, таких как бронхиальная астма, в патогенезе которого лежат различные иммунологические нарушения, необходимо для адекватной диагностики, лечения и профилактики.

В ходе работы проанализированы показатели иммунного статуса у пациентов различных возрастных групп. Детей с бронхиальной астмой, включенных в исследование, разделили на две группы. Первая группа (I) включала 70 детей в возрасте от 6 до 11 лет (младший школьный возраст), средний возраст детей составил 8,00 лет [7,00; 10,00]. В первой группе 36 (51,43%) детей имели сопутствующую аллергическую патологию. У 21 (30,00%) пациента БА сочеталась с аллергическим ринитом, у 10 (14,29%) детей установлен атопический дерматит, у 3 (4,29%) – крапивница, 2 (2,89%) ребенка в анамнезе имели лекарственную аллергию.

Вторая группа (II) состояла из 60 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет (старший школьный возраст), средний возраст детей этой группы – 14,00 лет [12,50; 15,50]. У 35 (56,67%) детей этой группы выявлена сопутствующая аллергическая патология. При этом у 24 (40,00%) пациентов установлен аллергический ринит, 6 (10,00%) детей наблюдались по поводу атопического дерматита, 3 (5,00%) ребенка имели в анамнезе лекарственную аллергию, у 2 (3,33%) – крапивница.

Проанализировав показатели иммунного статуса детей в двух группах, установлено ряд особенностей. В первой группе детей выявлен статистически значимо более высокий уровень лейкоцитов ($p < 0,001$), а также абсолютный уровень лимфоцитов ($p < 0,001$). Относительное содержание лимфоцитов не имело достоверных отличий между группами ($p > 0,05$). Следует отметить, что показатели лейкоцитов и лимфоцитов не выходили за пределы референтных значений в обеих группах. В тоже время, как в первой, так и во второй группе уровень лейкоцитов и лимфоцитов не имел достоверных отличий от уровня детей контрольной группы ($p > 0,05$). Абсолютное содержание уровня $CD3^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо выше у детей младшей возрастной группы ($p < 0,01$), тогда как в относительных показателях достоверных отличий не выявлено ($p > 0,05$). При сравнении с уровнем $CD3^+$ Т-лимфоцитов детей контрольной группы, статистически значимые отличия установлены в определении относительных показателей как у детей первой, так и второй группы ($p < 0,05$), абсолютные показатели статистически выше у детей младшего школьного возраста ($p < 0,05$), у пациентов второй группы достоверных отличий не установлено. Относительный уровень $CD4^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо выше у детей старшего возраста ($p < 0,05$), тогда как более высокое абсолютное содержание наблюдалось в первой группе ($p < 0,05$).

Статистически значимые отличия между группами установлены и при определении относительного уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов, более высокий уровень выявлен у детей старшего возраста ($p < 0,01$). Абсолютный уровень Т-лимфоцитов регуляторных у пациентов обеих групп не имел достоверных отличий ($p > 0,05$). Уровень $CD4^+$ и

CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов у пациентов контрольной группы не имел достоверных отличий с уровнем рецептора детей с бронхиальной астмой ($p>0,05$).

Абсолютный уровень CD19⁺ В-лимфоцитов статистически более высокий у детей первой группы ($p<0,01$) в сравнении с уровнем показателя у пациентов второй группы. Абсолютный и относительный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов не имел достоверных отличий между группами ($p>0,05$), однако в сравнении с контрольной группой показатели были статистически значимо выше ($p<0,001$) (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Абсолютное и относительное содержание субпопуляций лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от возраста (n=130)

Показатели, единицы измерения	Me [25%; 75%]			Достоверные различия между группами
	I группа 6-11 лет (n=70)	II группа 12-18 лет (n=60)	Контрольная группа (K) (n=40)	
Лейкоциты, $\times 10^9$	7,93 [6,80; 9,90]	6,60 [5,90; 7,75]	7,05 [6,50-7,80]	$p_{I-II}<0,001$
Лимфоциты, %	43,00 [37,00; 49,00]	42,00 [34,50; 47,50]	39,00 [34,00-44,00]	
Лимфоциты, $\times 10^9$	3,23 [2,66; 4,26]	2,75 [2,12; 3,30]	2,68 [2,52-3,22]	$p_{I-II}<0,001$
CD3 ⁺ , %	74,80 [70,60; 77,60]	74,10 [70,50; 77,150]	70,65 [68,70-72,60]	$p_{I-K}<0,05$; $p_{II-K}<0,05$
CD3 ⁺ , кл/мл	2,38 [2,02; 3,14]	1,98 [1,66; 2,51]	1,94 [1,80-2,29]	$p_{I-K}<0,05$; $p_{I-II}<0,01$
CD4 ⁺ , %	39,45 [36,20; 43,50]*	42,65 [37,65; 45,40]	42,95 [39,80-44,60]	$p_{I-II}<0,05$
CD4 ⁺ , кл/мл	1,35 [0,99; 1,56]	1,06 [0,93; 1,37]	1,17 [1,00-1,23]	$p_{I-II}<0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	0,40 [0,20; 0,90]	0,70 [0,30; 1,30]	0,55 [0,30-0,80]	$p_{I-II}<0,01$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	14,93 [5,85; 26,07]	18,58 [7,73; 46,25]	17,09 [10,49-19,74]	
CD19 ⁺ , %	14,35 [12,90;	13,60 [11,90; 16,40]	13,50 [11,40-14,60]	

	16,40]			
CD19 ⁺ , кл/мкл	478,70 [353,46; 680,39]	391,83 [294,90; 487,66]	372,56 [286,82- 435,25]	p _{I-K} <0,05; p _{I-II} <0,01
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ % от CD19 ⁺ лимфоцитов	24,90 [9,60; 48,20]	35,90 [13,0; 58,8]	3,45 [2,10- 4,20]	p _{I-K} <0,001; p _{II-K} <0,0001
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	142,45 [42,09; 250,47]	111,55 [59,83; 213,93]	10,83 [8,37- 15,50]	p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,0001

При анализе фенотипа базофилов и сравнении показателей в двух группах статистически значимых отличий не установлено ($p>0,05$). Уровень CD203c⁺ базофилов не превышал референтных значений в обеих группах. Пациенты, как младшей, так и старшей возрастной группы имели высокие уровни базофилов, несущих CD203c⁺CD63⁺ и CD203c⁺IgE⁺ рецепторы. Показатели превышали референтные значения, однако достоверных отличий между группами не выявлено ($p>0,05$). Относительное и абсолютное содержание клеток, несущих CD203c⁺CD63⁺ и CD203c⁺IgE⁺ рецептор, в обеих группах достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$) (таблица 4.12).

Показатели фенотипа эозинофилов имели ряд отличий между детьми младшего и старшего школьного возраста. Относительное содержание эозинофилов статистически значимо выше у детей в возрасте 6-11 лет в сравнении с показателем второй группы ($p<0,01$). Абсолютное содержание эозинофилов также достоверно выше в первой группе, т.е. у детей младшего школьного возраста ($p<0,0001$). Абсолютный уровень эозинофилов, несущих на своей поверхности FcεRI⁺ рецептор, у детей первой группы равен 590,00 кл/мкл [350,00; 750,00], что статистически значимо выше, чем у детей второй группы, где уровень этого показателя составил 370,00 кл/мкл [205,00; 460,00] ($p<0,00001$). Относительный уровень CD23⁺IgE⁺ эозинофилов статистически значимо не отличался у детей разных возрастных групп, тогда как абсолютный уровень достоверно выше у детей младшего школьного возраста ($p<0,01$). Все показатели фенотипа эозинофилов в обеих группах детей с бронхиальной астмой статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы ($p<0,05$) (таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Фенотипирование базофилов и эозинофилов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от возраста (n=130)

Показатели, единицы измерения	Me [25%; 75%]			Достоверные различия между группами
	I группа 6-11 лет (n=70)	II группа 12-18 лет (n=60)	Контрольная группа (K) (n=40)	
CD203c ⁺ , кл/мкл	4,00 [3,00; 7,00]	3,00 [2,00; 6,00]	3,00 [2,00-4,00]	p _{I-K} <0,05
CD203c ⁺ CD63 ⁺ % от CD203c ⁺ базофилов	67,5 [46,20; 76,90]	64,75 [48,85; 82,55]	14,20 [12,90-15,80]	p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,0001
CD203c ⁺ CD63 ⁺ , кл/мкл	2,37 [1,50; 4,82]	2,18 [0,92; 4,28]	0,45 [0,43-0,55]	p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,0001
CD203c ⁺ IgE ⁺ , % от CD203c ⁺ базофилов	36,90 [25,00; 46,80]	32,60 [20,00; 49,65]	20,35 [17,50-24,00]	p _{I-K} <0,01; p _{II-K} <0,05
CD203c ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	1,53 [0,91; 2,26]	1,15 [0,61; 2,34]	0,63 [0,48-0,89]	p _{I-K} <0,001; p _{II-K} <0,05
эозинофилы, %	7,00 [4,00; 10,00]	5,00 [3,00; 7,00]	2,50 [1,00; 3,00]	p _{I-K} <0,001; p _{II-K} <0,01; p _{II} <0,01
эозинофилы, кл/мкл	560,00 [325,00; 724,10]	369,50 [197,50; 460,95]	166,50 [86,00; 213,00]	p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,01; p _{II} <0,0001
FcεRI ⁺ , кл/мкл	590,00 [350,00; 750,00]	370,00 [205,00; 460,00]	200,00 [140,00; 240,00]	p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,01; p _{II} <0,0001
CD23 ⁺ IgE ⁺ , %	66,60 [32,30; 80,20]	57,80 [36,15; 70,35]	25,45 [14,30; 30,60]	p _{I-K} <0,001; p _{II-K} <0,001
CD23 ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	290,85 [120,98; 479,43]	182,61 [83,92; 293,57]	30,88 [25,63; 42,84]**	p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,001; p _{II} <0,01

При сравнении показателей иммунного статуса, у пациентов младшего школьного возраста с бронхиальной астмой установлено уве-

личение абсолютного уровня лимфоцитов. Это вероятно можно объяснить особенностями лейкоцитарной формулы у детей. Второй физиологический перекрест, при котором снижается уровень лимфоцитов, происходит в возрасте 5-6 лет. Соответственно выявлено достоверное отличие и в абсолютных уровнях $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, количество которых статистически значимо выше у детей младшего школьного возраста. Относительные уровни этих показателей статистически значимых отличий не имели. В ряде исследований представлены данные о том, что повышение уровня этих клеток наблюдается при бронхиальной астме [129, 411]. Относительный уровень $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо выше у детей старшего школьного возраста.

Тучные клетки и базофилы занимают одно из основных мест в индукции аллергических заболеваний [374]. Представлены данные о возможности определения уровня $CD203c$ базофилов для диагностики бронхиальной астмы у детей, при этом выявляется рост этих клеток [249]. В нашем исследовании уровень $CD203c^+$ базофилов в обеих группах у большинства пациентов находился в пределах референтных значений, однако относительный и абсолютный уровень $CD203c^+CD63^+$, $CD203c^+IgE^+$ базофилов значительно повышен у всех пациентов, включенных в исследование, что свидетельствует об участии этих клеток в патогенезе атопической бронхиальной астмы. Установлено, что уровень спонтанной активации базофилов увеличивается с возрастом у детей с аллергией [134]. В ходе нашего исследования статистически значимых отличий в уровне базофилов, несущих $CD203c^+$, $CD203c^+CD63^+$, $CD203c^+IgE^+$ рецепторы, между группами детей разного возраста не выявлено. Относительный и абсолютный уровень эозинофилов, а также уровень эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор, статистически значимо выше у детей младшей возрастной группы.

Выводы

1. Для детей младшего школьного возраста, 6-11 лет, характерен статистически значимо более высокий уровень лейкоцитов ($p<0,001$), абсолютный уровень лимфоцитов ($p<0,001$). Сравнивая показатели фенотипа лимфоцитов у детей разных возрастных групп между собой установлено, что абсолютный уровень $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо ниже у детей в возрасте 12-18 лет ($p<0,05$). Относительный уровень $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо выше у детей старшего возраста ($p<0,05$). Абсолютный уровень $CD19^+$ В-лимфоцитов достоверно выше у детей младшего школьного возраста ($p<0,01$). Относительный уровень $CD3^+$ Т-лимфоцитов, $CD19^+$ В-лимфоцитов, абсолютный уровень $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов, а также относительный и абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов не имели достоверных различий между группами ($p>0,05$).

2. Пациенты, как младшей, так и старшей возрастной группы имели высокие уровни базофилов, несущих $CD203c^{+}CD63^{+}$ и $CD203c^{+}IgE^{+}$ рецепторов, значительно превышающие референтные значения, однако достоверных отличий между группами не выявлено ($p>0,05$).

3. Относительное и абсолютное содержание эозинофилов, эозинофилов, несущих $FcεRI^{+}$ рецептор, статистически значимо выше у детей в возрасте 6-11 лет в сравнении с показателем второй группы ($p<0,01$). В группе детей 12-18 лет с бронхиальной астмой уровень $CD23^{+}IgE^{+}$ эозинофилов достоверно ниже в сравнении с показателем у детей младшего школьного возраста ($p<0,01$).

4.5 Показатели иммунного статуса детей с atopической бронхиальной астмой в зависимости от продолжительности заболевания

Пациенты с бронхиальной астмой, включенные в исследование, разделены на 2 группы. Первая группа (I) включала 43 ребенка, продолжительность заболевания менее трех лет. Вторая группа (II) состояла из 87 пациентов, наблюдающихся по поводу бронхиальной астмы более трех лет. Дети обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту ($p>0,05$) (таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Группы детей, включенных в обследование, (Me [25%; 75%])

Показатели	I группа (n=43)	II группа (n=87)
Возраст (годы)	7,00 [6,00; 10,00]	12,00 [10,00; 15,00]

Иммунологические показатели первой группы имели ряд отличий от детей второй группы. При сравнении с контрольной группой были выявлены также некоторые особенности. Уровень лейкоцитов в первой группе статистически значимо выше в сравнении со второй группой ($p<0,05$). Уровень этого показателя в контрольной группе статистически значимо не отличался от показателей первой и второй групп ($p>0,05$). Абсолютное содержание лимфоцитов достоверно выше у детей с меньшей продолжительностью болезни, т.е. у детей первой группы ($p<0,05$). Относительный уровень лимфоцитов не имел достоверных отличий между двумя группами детей с бронхиальной астмой, а также статистически значимо не отличался от показателя контрольной группы ($p>0,05$). При определении количества Т-лимфоцитов, несущих $CD3^{+}$ рецептор, выявлены статистически значимые отличия в абсолютных показателях, с повышенным количеством клеток в первой группе ($p<0,05$).

Относительный уровень CD3⁺ Т-лимфоцитов достоверно не отличался в обследуемых группах ($p>0,05$). Относительное содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов статистически значимо выше во второй группе в сравнении с показателем первой группы ($p<0,05$), абсолютные данные не имели достоверных отличий между детьми с бронхиальной астмой ($p>0,05$). Уровень Т-лимфоцитов, несущих CD4⁺ рецептор, в контрольной группе статистически значимо не отличался от уровня первой и второй группы ($p>0,05$). Уровень Т-регуляторных CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов ни имел достоверных отличий между группами, как в относительных, так и в абсолютных значениях ($p>0,05$). Статистически значимо более высокий уровень абсолютного количества CD19⁺ В-лимфоцитов наблюдался у детей первой группы в сравнении со второй группой ($p<0,05$), а также с уровнем этого показателя в контрольной группе ($p<0,05$). Достоверных отличий при определении В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺ рецептор, между группами детей с бронхиальной астмой не установлено, в тоже время, как первая, так и вторая группа имела достоверно более высокий относительный и абсолютный уровень этих клеток в сравнении с контрольной группой ($p<0,01$) (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Фенотипирование лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от продолжительности заболевания

Показатель, единицы измерения	Me [25%; 75%]			Достоверность различий между группами
	I группа (n=43)	II группа (n=87)	Контрольная группа (n=40)	
лейкоциты, $\times 10^9$	7,50 [6,80-9,70]	7,10 [6,20-7,90]	7,05 [6,50-7,80]	$p_{I-II}<0,05$
лимфоциты, %	42,00 [37,00-50,00]	42,00 [34,00-49,00]	39,00 [34,00-44,00]	
лимфоциты, $\times 10^9$	3,29 [2,73-3,89]	2,75 [2,10-3,47]	2,68 [2,52-3,22]	$p_{I-II}<0,05$
CD3 ⁺ , %	74,70 [72,00-77,20]	75,60 [70,40-77,50]	70,65 [68,70-72,60]	$p_{I-K}<0,01$; $p_{II-K}<0,01$
CD3 ⁺ , кл/мл	2,54 [2,04-3,08]	2,00 [1,69-2,59]	1,94 [1,80-2,29]	$p_{I-K}<0,05$; $p_{I-II}<0,05$
CD4 ⁺ , %	39,40 [36,20-41,90]	41,80 [38,10-46,40]	42,95 [39,80-44,60]	$p_{I-II}<0,05$
CD4 ⁺ , кл/мл	1,34 [0,99-1,71]	1,11 [0,92-1,50]	1,17 [1,00-1,23]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ ,	0,90 [0,30-	0,72 [0,50-	0,55 [0,30-	

%	1,65]	1,70]	0,80]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	25,65 [14,85- 46,92]	21,60 [10,50- 54,61]	17,09 [10,49- 19,74]	
CD19 ⁺ , %	14,40 [13,10- 15,70]	14,10 [12,20- 16,10]	13,50 [11,40- 14,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	470,21 [399,94- 680,39]	382,42 [301,04- 528,84]	372,56 [286,82- 435,25]	p _{I-K} <0,05; p _{I-II} <0,05
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , %	21,5 [5,93- 35,60]	19,10 [8,00- 48,30]	3,45 [2,10- 4,20]	p _{I-K} <0,01; p _{II-K} <0,001
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	98,27 [38,81- 165,03]	77,33 [35,22- 182,44]	10,83 [8,37- 15,50]	p _{I-K} <0,001; p _{II-K} <0,001

Примечание: n – количество детей в группе

Уровень базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺ рецептор, не имел достоверных отличий у детей обследуемых групп, т.е. в группах детей с бронхиальной астмой и пациентов контрольной группы этот показатель находился в пределах референтных значений (p>0,05). Относительное содержание базофилов, имеющих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор, статистически значимо выше у детей с более продолжительным стажем заболевания, более трех лет (p<0,05), однако абсолютные значения этого показателя не имели достоверных отличий между группами (p>0,05). Как абсолютное, так и относительное количество CD203c⁺CD63⁺ базофилов у детей контрольной группы достоверно ниже, чем у детей обеих групп с бронхиальной астмой (p<0,0001). Статистически значимых отличий в уровне клеток, несущих CD203c⁺IgE⁺ рецептор, между группами детей с бронхиальной астмой установлено не выявлено (p>0,05). Относительный и абсолютный уровень этого показателя в контрольной группе статистически значимо ниже, чем у детей первой и второй групп (p<0,01) (таблица 4.14).

Относительное содержание эозинофилов не имело достоверных отличий между группами, абсолютный уровень этих клеток статистически значимо выше в первой группе (p<0,05). Соответственно количество эозинофилов несущих FcεRI⁺ рецептор, достоверно выше в первой группе (p<0,01). Статистически значимых отличий при выявлении абсолютного и относительного содержания CD23⁺IgE⁺ эозинофилов в группах детей с бронхиальной астмой не установлено, однако уровень этого показателя статистически значимо отличался от уровня детей контрольной группы (p<0,05) (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Фенотипирование базофилов и эозинофилов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от продолжительности заболевания

Показатель, единицы измерения	Ме [25%; 75%]			Достоверность отличий между группами
	I группа (n=43)	II группа (n=87)	Контрольная группа (n=40)	
CD203c ⁺ , кл/мкл	4,00 [3,00- 10,00]	3,00 [3,00- 6,00]	3,00 [2,00- 4,00]	
CD203c ⁺ CD63 ⁺ , %	56,30 [30,30- 67,40]	69,40 [41,90- 87,50]	14,20 [12,90- 15,80]	p _{I-II} <0,05; p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,0001
CD203c ⁺ CD63 ⁺ , кл/мкл	2,19 [0,90- 4,83]	2,24 [1,30- 4,77]	0,45 [0,43- 0,55]	p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,0001
CD203c ⁺ IgE ⁺ , %	39,30 [32,10- 47,70]	31,30 [19,10- 45,70]	20,35 [17,50- 24,00]	p _{I-K} <0,01; p _{II-K} <0,05
CD203c ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	1,76 [0,79- 4,72]	1,20 [0,63- 2,04]	0,63 [0,48- 0,89]	p _{I-K} <0,01; p _{II-K} <0,01
эозинофилы, %	6,00 [4,00; 11,00]	6,00 [4,00; 8,00]	2,50 [1,00; 3,00]	p _{I-K} <0,001; p _{II-K} <0,01
эозинофилы, кл/мкл	544,00 [300,00; 759,00]	384,00 [192,00; 608,00]	166,50 [86,00; 213,00]	p _{I-K} <0,001; p _{II-K} <0,01; p _{I-II} <0,05
FcεRI ⁺ , кл/мкл	620,00 [390,00; 850,00]	400,00 [200,00; 660,00]	200,00 [140,00; 240,00]	p _{I-K} <0,0001; p _{II-K} <0,01; p _{I-II} <0,01
CD23 ⁺ IgE ⁺ , %	62,80 [20,50; 75,30]	51,20 [31,10; 69,00]	25,45 [14,30; 30,60]	p _{I-K} <0,05; p _{II-K} <0,001
CD23 ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	188,26 [84,27; 504,00]	206,64 [83,90; 342,38]	30,88 [25,63; 42,84]	p _{I-K} <0,001; p _{II-K} <0,001;

Примечание: n – количество детей в группе

Выводы

1. Абсолютный уровень CD3⁺ Т-лимфоцитов и CD19⁺ В-лимфоцитов у детей с длительностью заболевания более трех лет статистически значимо ниже ($p<0,05$). Относительный и абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов достоверно выше у детей с бронхиальной астмой в обеих группах, чем в контрольной группе ($p<0,01$).

2. Относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов статистически значимо выше у детей с продолжительностью заболевания более трех лет в сравнении с пациентами, страдающими бронхиальной астмой менее трех лет ($p<0,05$). Абсолютный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов, а также относительный и абсолютный уровень CD203c⁺IgE⁺ базо-

филов в обеих группах детей с бронхиальной астмой достоверно выше, чем у детей контрольной группы, не имеющих аллергических заболеваний ($p < 0,05$).

3. Относительный и абсолютный уровень эозинофилов, а также уровень эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ рецептор, $CD23^+ IgE^+$ рецептор статистически значимо выше у детей с бронхиальной астмой независимо от продолжительности заболевания в сравнении с уровнем этих показателей в контрольной группе ($p < 0,05$). Абсолютный уровень эозинофилов, $Fc\epsilon RI^+$ эозинофилов статистически значимо выше у детей первой группы ($p < 0,05$).

4.6 Иммунологические и аллергологические показатели детей при сочетании бронхиальной астмы с другой аллергической патологией

В настоящее время усилия клиницистов направлены на совершенствование методов диагностики и лечения пациентов с различными аллергическими заболеваниями [6]. Одной из причин тяжелого течения заболевания, неэффективности противовоспалительной терапии является наличие у ребенка сопутствующей патологии. В результате этого увеличиваются затраты на лечение пациентов с бронхиальной астмой, ухудшается качество жизни [113]. Согласно литературным данным аллергический ринит выявляется более чем у 80% пациентов с бронхиальной астмой. С другой стороны, аллергический ринит является тем заболеванием, которое увеличивает риск развития бронхиальной астмы более, чем в 3 раза [189, 373].

У 58 детей, включенных в исследование, наблюдалось сочетание бронхиальной астмы с другим аллергическим заболеванием (аллергический ринит, атопический дерматит и др.) (группа II). 72 ребенка с атопической бронхиальной астмой не имели сопутствующей аллергической патологии (группа I). В ходе работы результаты иммунологических исследований сравнили в двух группах, а также сопоставили с показателями контрольной группы.

При сопоставлении иммунологических показателей пациентов с сочетанной аллергической патологией с показателями детей контрольной группы, установлены следующие особенности. Уровень лейкоцитов, а также относительный и абсолютный уровень лимфоцитов, относительное и абсолютное содержание $CD3^+$, $CD4^+$ Т-лимфоцитов не имели статистически значимых отличий от уровня детей контрольной группы ($p > 0,05$). Относительное и абсолютное содержание Т-регуляторных лимфоцитов, несущих на своей поверхности $CD4^+ CD25^+$ рецептор, у детей II группы статистически не отличался от показателя контрольной группы ($p_{II-K} > 0,05$). При определении уровня $CD19^+ CD23^{++}$ В-

лимфоцитов установлены статистически значимые отличия между группами. Относительный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов у детей с сочетанием бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями составил 26,85 кл/мкл [12,00; 52,40], тогда как в контрольной группе этот показатель установлен на уровне 3,45 кл/мкл [2,10; 4,20], что статистически значимо ниже ($p_{п-к} < 0,0001$). Достоверные отличия выявлены и при определении абсолютного уровня этого показателя. Так, у детей с аллергопатологией этот показатель равен 119,18 кл/мкл [53,46; 210,87], тогда как в контрольной группе составил 10,83 кл/мкл [8,37; 15,50] ($p_{п-к} < 0,0001$) (таблица 4.15).

При сравнении иммунологических показателей детей с бронхиальной астмой с результатами исследований в группе пациентов с сопутствующей аллергопатологией установлены следующие особенности. Первая группа детей имела статистически значимо более высокие уровни лейкоцитов в сравнении с пациентами, имеющих сочетание бронхиальной астмы с аллергическим ринитом ($p_{п-п} < 0,01$). Относительное содержание лимфоцитов не имело достоверных отличий, однако абсолютное содержание также характеризовалось статистически более высоким уровнем в первой группе ($p_{п-п} < 0,05$). Относительное содержание $CD3^+$ Т-лимфоцитов в обеих группах не имело достоверных отличий, тогда как абсолютное значение статистически значимо выше в первой группе ($p_{п-п} < 0,01$). Абсолютное содержание уровня $CD4^+$ Т-лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой достоверно выше, чем у детей второй группы ($p_{п-п} < 0,05$). Относительное содержание Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности $CD4^+CD25^+$ рецептор, у детей первой группы статистически значимо ниже, чем уровень этого рецептора у детей второй группы ($p_{п-п} < 0,05$). При определении уровня $CD19^+$ и $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов статистически значимых отличий между группами не установлено ($p > 0,05$) (таблица 4.15).

При изучении фенотипа базофилов у детей, имеющих сочетанную аллергическую патологию, установлены следующие особенности. Уровень $CD203c^+$ базофилов статистически значимо не отличался от уровня детей контрольной группы ($p > 0,05$). Количество базофилов, несущих $CD203c^+CD63^+$ рецептор, статистически значимо выше уровня детей контрольной группы.

Относительный уровень этого показателя в II группе равен 63,90% [45,30; 77,80], тогда как в контрольной группе 14,20% [12,90; 15,80] ($p < 0,0001$). Абсолютный уровень $CD203c^+CD63^+$ базофилов составил в II группе 2,19 кл/мкл [1,05; 4,06], что достоверно выше, чем у детей контрольной группы, где этот показатель равен 0,45 кл/мкл [0,43; 0,55] ($p < 0,0001$).

Таблица 4.15 – Фенотипирование лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от наличия сопутствующей патологии

Показатель, единицы измерения	Ме [25%; 75%]			Достоверные отличия между группами
	I группа (n=72)	Группа II (n=58)	Контрольная группа (n=40)	
Лейкоциты, $\times 10^9$	7,60 [6,75; 9,35]	6,60 [5,90; 8,30]	7,05 [6,50; 7,80]	$p_{I-II} < 0,01$
Лимфоциты, %	44,50 [37,00; 49,50]	41,50 [35,00; 47,00]	39,00 [34,00; 44,00]	
Лимфоциты, $\times 10^9$	3,13 [2,66; 3,99]	2,75 [2,10; 3,49]	2,68 [2,52; 3,22]	$p_{I-II} < 0,05$
CD3 ⁺ , %	75,75 [71,15; 77,70]	73,65 [69,60; 77,10]	70,65 [68,70; 72,60]	
CD3 ⁺ , $\times 10^9$	2,33 [1,98; 3,08]	2,03 [1,69; 2,55]	1,94 [1,80; 2,29]	$p_{I-II} < 0,01$
CD4 ⁺ , %	40,50 [37,10; 45,30]	40,90 [36,40; 43,60]	42,95 [39,80; 44,60]	
CD4 ⁺ , $\times 10^9$	1,28 [1,01; 1,63]	1,08 [0,92; 1,44]	1,17 [1,00; 1,23]	$p_{I-II} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	0,40 [0,20; 0,95]	0,70 [0,30; 1,10]	0,55 [0,30; 0,80]	$p_{I-II} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	14,10 [5,71; 29,88]	18,32 [9,18; 44,14]	17,09 [10,49; 19,74]	
CD19 ⁺ , %	13,80 [12,45; 15,85]	14,50 [12,80; 17,50]	13,50 [11,40; 14,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	462,67 [362,65; 594,12]	412,01 [323,67; 543,70]	372,56 [286,82; 435,25]	
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , %	34,05 [10,80; 51,10]	26,85 [12,00; 52,40]	3,45 [2,10; 4,20]	$p_{I-K} < 0,0001$; $p_{II-K} < 0,0001$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл /мкл	127,97 [49,83; 242,69]	119,18 [53,46; 210,87]	10,83 [8,370; 15,50]	$p_{I-K} < 0,0001$; $p_{II-K} < 0,0001$

Примечание – n – количество человек в группе

Относительный уровень $CD203c^{+}IgE^{+}$ базофилов у детей с сочетанной аллергопатологией статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы, составил 36,15% [21,70; 45,50] ($p<0,01$). Достоверные отличия установлены и между абсолютными показателями $CD203c^{+}IgE^{+}$ базофилов в группах обследуемых детей ($p<0,01$) (таблица 4.16).

Относительный уровень эозинофилов в II группе составил 7,00% [4,00; 9,00], что статистически значимо выше, чем в контрольной группе, где показатель равен 2,50% [1,00; 3,00] ($p<0,001$). Достоверные отличия установлены и при определении абсолютного уровня эозинофилов, а также уровня эозинофилов, несущих на своей поверхности $Fc\epsilon RI^{+}$ рецептор ($p_{II-K}<0,001$) (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Фенотипирование базофилов и эозинофилов у детей с сочетанием бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями

Показатели, единицы измерения	Ме [25%; 75%]		Достоверность отличий между группами
	Группа II (n=58)	Контрольная группа (K) (n=40)	
$CD203c^{+}$, кл/мкл	4,00 [3,00; 8,00]	3,00 [2,00; 4,00]	$p_{II-K}>0,05$
$CD203c^{+}CD63^{+}$, %	63,90 [45,30; 77,80]	14,2 [12,90; 15,80]	$p_{II-K}<0,0001$
$CD203c^{+}CD63^{+}$, кл/мкл	2,19 [1,05; 4,06]	0,45 [0,43; 0,55]	$p_{II-K}<0,0001$
$CD203c^{+}IgE^{+}$, %	36,15 [21,70; 45,50]	20,35 [17,50; 24,00]	$p_{II-K}<0,01$
$CD203c^{+}IgE^{+}$, кл/мкл	1,40 [0,79; 2,36]	0,63 [0,48; 0,89]	$p_{II-K}<0,01$
эозинофилы, %	7,00 [4,00; 9,00]	2,50 [1,00; 3,00]	$p_{II-K}<0,001$
эозинофилы, кл/мкл	433,50 [266,00; 660,00]	166,50 [86,00; 213,00]	$p_{II-K}<0,001$
$Fc\epsilon RI^{+}$ эозинофилов, кл/мкл	445,00 [300,00; 660,00]	200,00 [140,00; 240,00]	$p_{II-K}<0,001$

Примечание – n – количество человек в группе

Показатели фенотипа базофилов и эозинофилов статистически значимо не различались у детей с бронхиальной астмой, а также в группе пациентов с сочетанием бронхиальной астмы с аллергическим ринитом ($p>0,05$).

Большинство детей с бронхиальной астмой, в качестве сопутствующей патологии имели аллергический ринит, такое сочетание наблюдалось у 46 (27,38%) пациентов.

Выводы

1. Абсолютное содержание $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо выше у детей с бронхиальной астмой, чем у детей, имеющих сочетанную аллергопатологию ($p < 0,05$). Относительное содержание Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности $CD4^+CD25^+$ рецептор, у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями статистически значимо ниже, чем уровень этого рецептора у детей второй группы ($p < 0,05$).

2. Относительный и абсолютный уровень $CD19^+$ В-лимфоцитов не имел статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Относительный и абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов достоверно выше у пациентов с аллергопатологией в сравнении с уровнем детей контрольной группы ($p < 0,0001$).

3. В группе детей с сочетанием бронхиальной астмы с аллергическим ринитом показатели фенотипа базофилов, за исключением уровня $CD203c^+$ базофилов, а также фенотипа эозинофилов достоверно выше у пациентов с аллергопатологией в сравнении с уровнем детей контрольной группы ($p < 0,01$). Статистически значимых различий между группами детей с бронхиальной астмой в этих показателях не выявлены ($p > 0,05$).

4.7 Диагностические критерии атопической бронхиальной астмы

При постановке диагноза бронхиальной астмы учитываются данные анамнеза жизни и заболевания пациента, анализируется клиническая картина. Однако, для подтверждения диагноза при любой патологии учитываются результаты лабораторных и инструментальных исследований. И только при совпадении клинико-анамнестических данных с результатами дополнительных методов обследования диагноз является обоснованным, что позволяет в ряде случаев выявить этиологических фактор, а также установить отдельные звенья патогенеза заболевания. Это необходимо для выбора адекватной терапии бронхиальной астмы, а также для разработки методов профилактики и реабилитации пациентов с этой патологией.

В диагностике заболевания проводится исследование функции внешнего дыхания, однако этот метод диагностики имеет возрастные ограничения, не применяется у детей раннего возраста [369, 390]

В настоящее время существует ряд лабораторных методов для подтверждения аллергии и постановки правильного диагноза. В тоже время у каждого способа есть свои преимущества и недостатки.

Широко используемый в настоящее время способ диагностики аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы, путем определения общего IgE методом иммуноферментного анализа [379]. Недостатком данного метода является невысокая диагностическая специфичность, так как 30% пациентов атопическими заболеваниями имеют уровень общего IgE в пределах нормы. Следует помнить, что повышение IgE ассоциируется не только с аллергическими болезнями, но и с паразитарными инвазиями [40]. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей, заключающийся в определении уровня общего сывороточного иммуноглобулина E, путем определения титра комплементсвязующих антител к вирусам парагриппа и респираторно-синцитальному. При уровне титра 1/40 и более диагностируют неатопическую форму бронхиальной астмы, а при титре 1/10-1/20 диагностируют атопическую форму [140]. Использование этого метода рекомендовано для проведения дифференциальной диагностики атопической и неатопической формы бронхиальной астмы, а не для установления диагноза. К недостаткам предлагаемого метода также можно отнести тот факт, что предлагаемый способ не позволяет выявить это заболевание у детей из группы риска. Согласно рекомендациям к данному методу, его применение возможно только у пациентов старше 5 лет.

Определение уровня эозинофилов неспецифично для бронхиальной астмы, так как при всех аллергических заболеваниях и паразитарных инвазиях наблюдается рост этих показателей. При проведении ROC-анализа характеристическая кривая располагается ближе к диагонали, которая соединяет левый нижний и правый верхний углы. AUC при этом для уровня эозинофилов равен 0,61, для общего IgE – 0,67. Эти показатели говорят о невысокой информативности этих тестов в диагностике именно бронхиальной астмы, а не атопического статуса в целом [40, 140].

При проведении аллергологического обследования для диагностики бронхиальной астмы применяется метод постановки кожных скарификационных проб [145, 228]. При получении положительного результата мы подтверждаем наличие сенсибилизации к данному аллергену, но не можем подтвердить диагноза бронхиальной астмы. Следует помнить, что при проведении кожных скарификационных проб существует возможность как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. В детском возрасте низкая чувствительность кожных покровов, что обуславливает невысокую информативность кожных тестов [103, 347].

Одним из лабораторных методов диагностики, наиболее широко используемых для диагностики аллергии, является определение аллергенспецифических IgE к аллергенам [345]. Однако, обнаружение IgE-антител к определенному аллергену не говорит об ответственности именно этого аллергена за клиническую симптоматику заболевания. Для выставления окончательного диагноза необходимо сопоставлять клиническую картину с результатами лабораторных и инструментальных исследований. Однако, даже в том случае если в сыворотке крови отсутствуют IgE-антитела к исследуемым аллергенам, нельзя полностью исключить IgE-зависимый механизм заболевания. Местный синтез IgE и сенсибилизация тучных клеток возможна и в отсутствии специфического IgE в сыворотке крови [168, 169].

Ряд авторов предлагают способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет путем цитологического исследования индуцированной мокроты. При этом диагноз бронхиальной астмы подтверждается при уровне эозинофилов больше или равном 5% [74]. Недостатком данного метода является трудности при сборе мокроты, вследствие возраста ребенка, а также при поступлении в период ремиссии.

В ходе работы изучаемые показатели иммунного статуса детей с atopической бронхиальной астмой проанализировали на возможность их использования для диагностики заболевания либо его подтверждения, уточнения формы.

Среди исследуемых показателей фенотипа эозинофилов наибольшую диагностическую ценность представляет уровень эозинофилов, несущих на своей поверхности CD23⁺IgE⁺ рецептор. По результатам ROC-анализа получали характеристическую кривую зависимости уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, от наличия atopической бронхиальной астмы. Выбор оптимальной «точки разделения» – значение уровня исследуемых показателей, которое обеспечивает максимальные значения чувствительности и специфичности проводили по точке перегиба кривой (максимально удаленная точка от линии равновероятного прогноза, для которого показатели чувствительности и специфичности равны 50%). Такой подход позволяет оценить прогностическую ценность получаемых положительных и отрицательных результатов при использовании данного диагностического метода. В качестве положительного результата в проведенном исследовании рассматривали наличие atopической бронхиальной астмы. Оптимальной «точкой разделения» для эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, является величина 73,008 кл/мкл. В этой точке чувствительность равна 82,31%, а специфичность составила 100%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,905, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. При значениях эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, 73,008 кл/мкл и более можно с высокой степенью

достоверности говорить о наличии у пациента атопической бронхиальной астмы. На рисунке 1 приведена ROC-кривая по данным абсолютно-го уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор.

CD23IgE в 1 мкл >73,008%

AUC (площадь под кривой) – 0,905

чувствительность – 82,3%

специфичность – 100%.

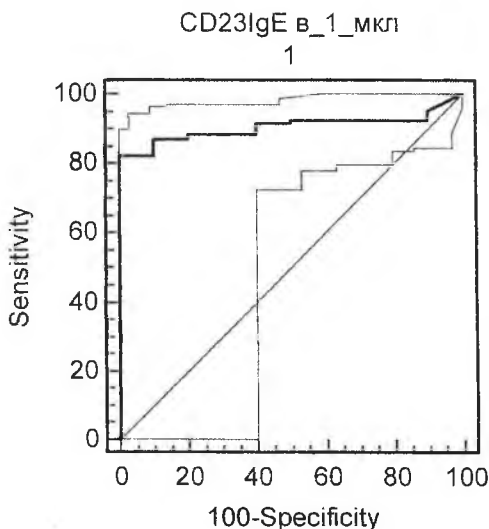


Рисунок 1. ROC-кривая по данным абсолютного уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор

Оптимальной «точкой разделения» для относительного уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, является величина 35,10%. В этой точке чувствительность равна 75,40%, а специфичность составила 100%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,859, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. При значениях эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, 35,10% и более можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента атопической бронхиальной астмы. На рисунке 2 приведена ROC-кривая по данным относительного (%) уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор.

% CD23IgE >35,1%

AUC (площадь под кривой) – 0,859

чувствительность – 75.4%

специфичность – 100%.

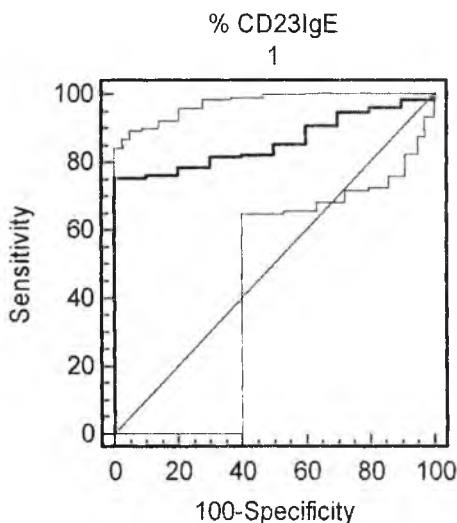


Рисунок 2. ROC-кривая по данным относительного уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор

Существует способ диагностики atopической бронхиальной астмы у детей, при котором из пробы венозной крови выделяют лимфоциты, добавляют к ним одновременно моноклональные антитела CD23 и CD19. После инкубирования при комнатной температуре подсчитывают на проточном цитометре количество клеток с меткой (CD19) и клеток с двойной меткой (CD19CD23). Затем на основании полученных данных рассчитывают индекс аллергического воспаления по формуле $((CD19 \cdot CD23)/(CD19)) \times 100\%$, при индексе, большем 70%, диагностируют atopическую форму бронхиальной астмы [140]. При этом для получения результатов необходимо произвести расчет индекса в ручную или иметь соответствующую компьютерную программу.

При изучении фенотипа лимфоцитов выявлены наиболее информативные показатели. По результатам ROC-анализа получили характеристическую кривую зависимости уровня В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор, от наличия atopической бронхиальной астмы. В качестве положительного результата в проведенном исследовании рассматривали наличие atopической бронхиальной астмы. Оптимальной

«точкой разделения» для В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор, является величина 23,226 кл/мкл. В этой точке чувствительность равна 86,20%, а специфичность составила 100%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,925, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. При значениях В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор, 23,226 кл/мкл и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента atopической бронхиальной астмы. На рисунке 3 приведена ROC-кривая по данным абсолютного уровня В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор.

CD19⁺CD23⁺⁺ в 1 мкл >23,226 кл в 1 мкл

AUC (площадь под кривой) – 0,925

чувствительность – 86,2%

специфичность – 100%

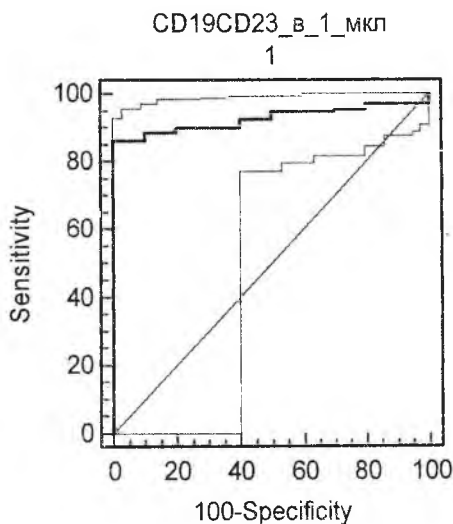


Рисунок 3. ROC-кривая по данным абсолютного уровня В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор

Оптимальной «точкой разделения» для относительного уровня В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор, является величина 5,40%. В этой точке чувствительность равна 86,92%, а специфичность составила 100%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,908, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной мо-

дели. При значениях В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор, 5,40% и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента atopической бронхиальной астмы. На рисунке 4 приведена ROC-кривая по данным относительного (%) уровня В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺ рецептор.

% CD19⁺CD23⁺⁺ >5,4%
 AUC (площадь под кривой) – 0,908
 чувствительность – 86,92%
 специфичность – 100%

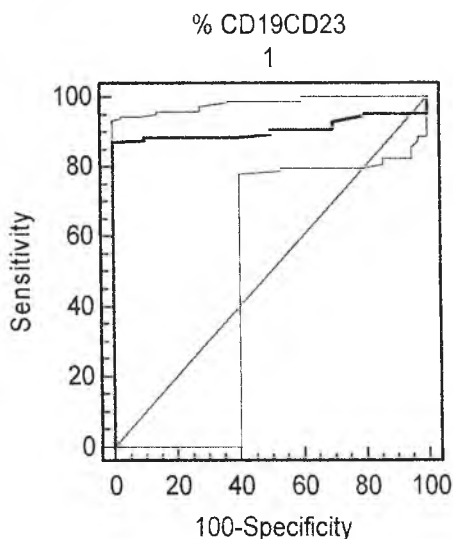


Рисунок 4. ROC-кривая по данным относительного (%) уровня В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺ рецептор

При изучении фенотипа базофилов наибольшую диагностическую ценность для постановки диагноза atopической бронхиальной астмы представляют базофилы, несущие на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор. По результатам ROC-анализа получили характеристическую кривую зависимости уровня базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор, от наличия atopической бронхиальной астмы. Оптимальной «точкой разделения» для базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор, является величина 0,632 кл/мкл.

В этой точке чувствительность равна 89,20%, а специфичность составила 100%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,942, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. При значениях базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор, 0,632 кл/мкл и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента atopической бронхиальной астмы. На рисунке 5 приведена ROC-кривая по данным абсолютного уровня базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор.

CD203c⁺CD63⁺ в 1 мкл >0,632 кл/мкл

AUC (площадь под кривой) – 0,942

чувствительность – 89,20%

специфичность 100%

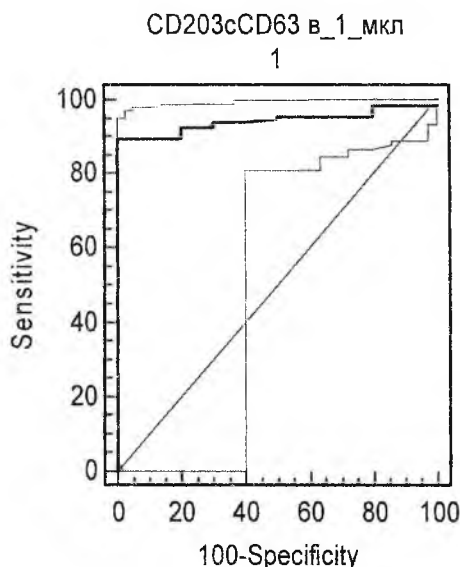


Рисунок 5. ROC-кривая по данным абсолютного уровня базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор

Оптимальной «точкой разделения» для относительного уровня базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор, является величина 21,50%. В этой точке чувствительность равна 90,00%, а

специфичность составила 100%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,938, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. При значениях базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор, 21,50% и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента atopической бронхиальной астмы. На рисунке 6 приведена ROC-кривая по данным относительного (%) уровня базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор.

% CD203c⁺CD63⁺ >21,50%

AUC (площадь под кривой) – 0,938

чувствительность – 90,00%

специфичность – 100%

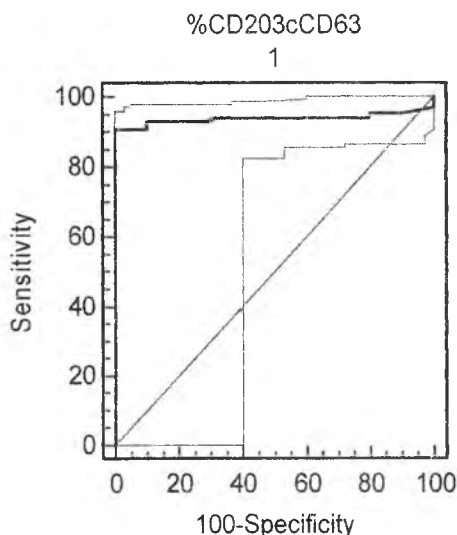


Рисунок 6. ROC-кривая по данным относительного (%) уровня базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор

Выводы

1. Для подтверждения диагноза следует учитывать клиническую картину заболевания, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований. Исходя из данных о патогенезе бронхиальной астмы, принимая во внимание иммунологические механизмы, лежащие в основе развития этого заболевания, использование результатов имму-

нологических исследований в подтверждении диагноза является необходимым и обоснованным.

2. При проведении ROC-анализа установлено, что для постановки диагноза atopической бронхиальной астмы наибольшую диагностическую ценность представляет определение уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор. При значениях абсолютном значении эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, 73,008 кл/мкл и более и относительном значении 35,10% и более можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента atopической бронхиальной астмы.

3. Анализируя фенотип лимфоцитов установлено, что уровень В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор, является наиболее информативным для пациентов с бронхиальной астмой. При абсолютных значениях В-лимфоцитов, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор, 23,226 кл/мкл и относительном уровне 5,40% и более можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента atopической бронхиальной астмы.

4. В показателях фенотипа базофилов наиболее значимым для постановки диагноза atopической бронхиальной астмы представляют базофилы, несущие на своей поверхности CD203c⁺CD63⁺ рецептор. Абсолютный уровень этих клеток, подтверждающий диагноз atopической бронхиальной астмы, составляет 0,632 кл/мкл, относительный показатель равен 21,50% и более. При этих результатах можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента этого аллергического заболевания.

ГЛАВА 5

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТОЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В группу детей, получавших магнитолазерную терапию, включено 34 ребенка с atopической бронхиальной астмой легкого персистирующего течения (группа А). Группу сравнения составили 32 детей с аналогичным диагнозом (группа В). Все пациенты, включенные в обследование, получали базисную терапию. Клиническая эффективность оценивалась в течение шести месяцев, иммунологическое обследование проводилось трижды: в первый день, на 12-15 день, на 82-90 день от начала исследования.

Процедуры магнитолазерной терапии проводили согласно инструкции «Метод магнитолазерной терапии детей с бронхиальной астмой» №110-1216 от 16 декабря 2016 г., авторы к.м.н., доцент Асиярян Е.Г., д.м.н., профессор Новиков П.Д. Курс магнитолазерной терапии у детей с бронхиальной астмой составляет 7-10 процедур, которые проводятся ежедневно. Для проведения процедур использовали аппарат магнитолазеротерапии, имеющий следующие характеристики: лазер красной области спектра с длиной волны $0,67 \pm 0,02$ мкм, лазер ближней инфракрасной области спектра, длина волны $0,78 \pm 0,02$ мкм, постоянная магнитная насадка с магнитной индукцией 70 мТл.

Воздействие осуществляется на следующие точки:

7. 2 точки в центре надключичных ямок;
8. 2 точки в центре подключичных ямок;
9. 1 точка в центре яремной ямки;
- 10.2 точки паравертебрально в межостистом промежутке Th3-Th4;
- 11.2 точки паравертебрально в межостистом промежутке Th5-Th6;
- 12.2 точки паравертебрально в межостистом промежутке Th7-Th8.

Процедуры проводили в первой половине дня, с учетом циркадных ритмов, ежедневно.

Таблица 5.1 – Группы детей с бронхиальной астмой, включенных в обследование (Ме [25%; 75%])

Показатели	Группа А (n=34)	Группа В (n=32)
Возраст (в годах)	10,00 [7,00; 13,00]	10,00 [7,00; 14,00]
Пол, м/ж	21/13	18/14

Дети, с бронхиальной астмой, включенные в исследование, не имели достоверных различий по полу и возрасту ($p>0,05$) (таблица 5.1).

5.1 Динамика клинической картины после магнитолазерной терапии у детей с атопической бронхиальной астмой

Анализируя количество бронхообструкций в течение трех месяцев наблюдения установлено, что в группе детей, получавших стандартное лечение в сочетании с магнитолазерной терапией (группа А) выявлено статистически значимое уменьшение частоты приступов через 1 месяц от начала исследования ($p_{1-2}<0,01$). Через 3 месяца частота бронхообструкций достоверно отличалась от предыдущего показателя ($p_{2-3}<0,01$), а также была статистически ниже исходного показателя ($p_{1-3}<0,001$). Через 6 месяцев от начала исследования в этой группе наблюдался незначительный рост показателя, однако достоверных отличий от предыдущего определения не установлено ($p>0,05$).

Таблица 5.2 – Динамика частоты бронхообструкций у детей с атопической бронхиальной астмой после проведенного лечения

Группы детей с бронхиальной астмой	Частота бронхообструкций (M±s)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа А (n=34)	2,09±1,3 8	1,68±0,9 9	1,14±0,7 1	1,23±0,6 9	$p_{1-2}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,01$ $p_{3-4}>0,05$
Группа В (n=26)	2,23±1,1 1	1,86±0,8 3	1,55±0,6 7	1,73±0,6 3	$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Достоверность отличий между группами	$p>0,05$	$p>0,05$	$p_{A3-B3}<0,05$	$p_{A4-B4}<0,01$	

Примечание: n – количество пациентов в группе

В группе детей, получавших только базисную терапию, статистически значимое снижение числа бронхообструкций наблюдалось через 1 и 3 месяца от начала исследования ($p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,001$). Через 6 меся-

цев исследуемый показатель увеличивался и был достоверно выше частоты бронхообструкций через 3 месяца от начала наблюдения ($p_{3-4} < 0,05$). Частота бронхообструкций снижалась в обеих группах, однако через 3 и 6 месяцев этот показатель статистически значимо ниже в группе А, чем в группе В ($p_{A3-B3} < 0,05$; $p_{A4-B4} < 0,01$) (таблица 5.2).

При изучении динамики частоты использования ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов (например, Сальбутамол, Вентолин, Беротек), учитывали количество доз за последние 4 недели. До лечения частота применения этих лекарственных средств в группах пациентов достоверно не отличалась ($p > 0,05$). Через 1 и 3 месяца от начала лечения показатель статистически значимо снижался в группе А ($p_{1-2} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,0001$; $p_{1-3} < 0,00001$). Через 6 месяцев от начала терапии количество доз короткодействующих β_2 -агонистов несколько увеличивалось в сравнении с предыдущим показателем, однако статистически значимых отличий не выявлено ($p_{3-4} > 0,05$). В тоже время этот показатель через 6 месяцев достоверно ниже в сравнении с исходным определением ($p_{1-4} < 0,0001$) (таблица 5.3).

В группе В дети, получавшие базисную терапию, стали пользоваться короткодействующими β_2 -агонистами также реже, соответственно показатель снижался через 1 и 3 месяца в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,00001$). Через 6 месяцев количество доз короткодействующих β_2 -агонистов в группе В стало увеличиваться, установлены статистически значимые различия с предыдущим показателем ($p_{3-4} < 0,05$) (таблица 5.3).

При сравнении показателей между двумя группами установлено, что исходная частота использования короткодействующих β_2 -агонистов, а также величина этого показателя через 1 месяц достоверно не отличалась между группами ($p > 0,05$). Через 3 и 6 месяцев в группе А количество доз короткодействующих β_2 -агонистов статистически значимо ниже, чем в группе В ($p_{A3-B3} < 0,05$; $p_{A4-B4} < 0,01$) (таблица 5.3).

В группе пациентов, получавших магнитолазерную терапию в сочетании с базисной терапией, через 3 месяца 21 ребенок не нуждался в фармакотерапии после завершения исследования в связи с полным контролем над заболеванием и отсутствием приступов. 13 детей продолжили базисную терапию в полном объеме. Через 6 месяцев прием и-ГКС прекращен еще у 9 пациентов, включенных в исследование. 4 ребенка продолжили базисную терапию в полном объеме (рисунок 5.1).

Таблица 5.3 – Динамика использования (количество доз) короткодействующих β_2 -агонистов у детей с бронхиальной астмой, включенных в исследование

Группы детей с бронхиальной астмой	Количество доз короткодействующих β_2 -агонистов ($M \pm s$)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа А (n=34)	2,82 \pm 1,5 3	2,14 \pm 1,2 5	1,27 \pm 0,8 3	1,36 \pm 0,8 5	$p_{1-2} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,0001$; $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{3-4} > 0,05$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,01$;
Группа В (n=26)	2,76 \pm 0,8 9	2,52 \pm 0,8 1	1,81 \pm 0,8 1	2,19 \pm 0,9 3	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,05$;
Достоверность отличий между группами	$p_{A1-B1} > 0,05$	$p_{A2-B2} > 0,05$	$p_{A3-B3} < 0,05$	$p_{A4-B4} < 0,01$	

Примечание: n – количество пациентов в группе

Однако, следует отметить, что в группе А за время наблюдения трое детей перенесли острую респираторную инфекцию, что вероятно и способствовало отсутствию значительной положительной динамики и обусловило необходимость продолжения применения и-ГКС. В группе А не потребовалось увеличение дозы и-ГКС, а также назначения второго лекарственного средства в качестве базисной терапии. В группе В через 3 месяца от начала исследования 16 пациентам отменили прием и-ГКС. Через 6 месяцев еще 6 детям отменили базисную терапию, однако у 2 пациентов, не получавших базисную терапию, увеличилось количество эпизодов бронхообструкций, ухудшились показатели функции внешнего дыхания. Это послужило причиной назначения и-ГКС. Таким образом, количество детей, нуждающихся в базисной терапии 6 месяцев от начала лечения в группе В статистически значимо выше, чем в группе А ($p < 0,05$) (рисунок 5.1).

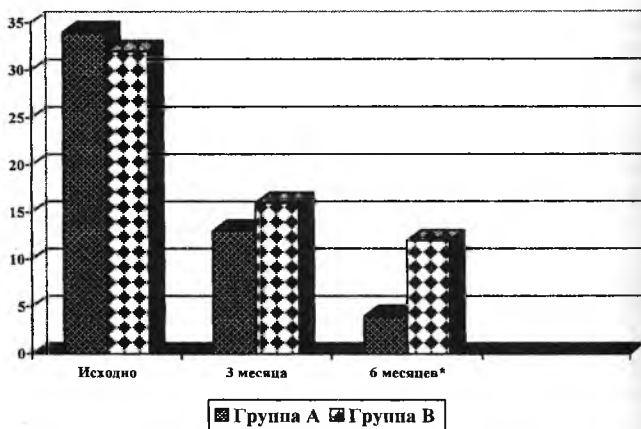


Рисунок 5.1 – Динамика применения базисной терапии (и-ГКС), у детей с бронхиальной астмой

В группе А установлены достоверные отличия по результатам теста АСТ через 1 и 3 месяца от начала лечения как у детей до 12 лет, так и в старшей возрастной группе ($p < 0,05$). Через 6 месяцев показатели теста в группе детей, получавших магнитолазерную терапию наряду с базисным лечением, снижались. Однако, статистически значимых различий с результатами теста в обеих возрастных группах не выявлено ($p > 0,05$). В группе В показатели теста также увеличивались в процессе наблюдения, статистически значимые отличия установлены через 1 и 3 месяца от начала лечения. Через 6 месяцев от начала исследования уровень контроля над заболеванием в группе детей, получавших только базисное лечение, стали снижаться. При сопоставлении результатов теста по определению уровня контроля над бронхиальной астмой между группами выявлены статистически значимые различия. Через 3 месяца у детей старше 12 лет в группе А результат был достоверно выше ($p < 0,05$). У детей младше 12 лет результаты теста С-АСТ в группе А статистически значимо выше уже через 1 месяц от начала лечения ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция сохранилась и через 3 и 6 месяцев ($p < 0,05$) (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Результаты АСТ-теста у детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения

	Сумма результата теста по контролю над астмой в баллах (АСТ, С-АСТ) (M±s)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа А 6-11 лет (n=14)	22,86±2, 21	24,71±2, 16	26,36±1, 08	25,86±0,7 7	p ₁₋₂ <0,001; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,0001; p ₁₋₄ <0,0001; p ₂₋₄ <0,05; p₃₋₄>0,05
Группа А 12-18 лет (n=20)	20,40±2, 09	21,75±1, 48	23,80±0, 89	23,70±0,6 6	p ₁₋₂ <0,0001; p ₂₋₃ <0,000001; p ₁₋₃ <0,000001; p ₁₋₄ <0,000001; p ₂₋₄ <0,00001 p₃₋₄>0,05;
Группа В 6-11 лет (n=12)	21,67±1, 50	22,92±1, 17	25,17±1, 53	24,75±1,7 7	p ₁₋₂ <0,01; p ₂₋₃ <0,001; p ₁₋₃ <0,00001; p ₁₋₄ <0,0001; p ₂₋₄ <0,01; p₃₋₄>0,05
Группа В 12-18 лет (n=20)	20,62±1, 66	21,48±1, 03	23,14±0, 96	22,91±1,3 4	p ₁₋₂ <0,01; p ₂₋₃ <0,000001; p ₁₋₃ <0,000001; p ₁₋₄ <0,00001; p ₂₋₄ <0,0001; p₃₋₄>0,05
Достоверность отличий между группами	p _{АСТ1} >0,05 p _{С-АСТ1} >0,05	p _{АСТ2} >0,05 p _{С-АСТ2} <0,05	p _{АСТ3} <0,05 p _{С-АСТ3} <0,05	p _{АСТ4} <0,05; p _{С-АСТ4} <0,05	

Полученные данные свидетельствуют о том, что при назначении детям с бронхиальной астмой магнитолазерной терапии, контроль над заболеванием достигается в более короткие сроки и сохраняется более длительное время (таблица 5.4).

Таблица 5.5 Результаты оценки качества жизни детей с бронхиальной астмой ($M \pm s$)

Группы пациентов	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	Достоверность различий внутри группы
Группа А (n=34)	9,06±1,43	6,12±1,47	5,41±0,74	5,47±0,83	$p_{1-2} < 0,000001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,000001$ $p_{1-4} < 0,000001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} > 0,05$
Группа В (n=32)	8,63±1,99	6,66±1,26	6,28±0,96	6,25±0,98	$p_{1-2} < 0,000001$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,000001$ $p_{1-4} < 0,000001$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$
Достоверность различий между группами	$p_{A1-B1} > 0,63$	$p_{A2-B2} > 0,05$	$p_{A3-B3} < 0,001$	$p_{A4-B4} < 0,001$	

Результаты оценки качества жизни показали, что в группе А статистически значимые отличия наблюдались между исходным показателем и полученным через 1 и 3 месяца от начала наблюдения ($p < 0,00001$). Минимальный результат установлен через 3 месяца от начала лечения, при этом через 6 месяцев качество жизни пациентов не ухудшилось. В группе В качество жизни улучшалось в течение трех месяцев, статистически значимые отличия установлены между исходным показателем и последующими определениями ($p_{1-2} < 0,000001$; $p_{1-3} < 0,000001$). Однако, следует отметить, что статистически значимых отличий между показателями, установленными через 1 и 6 месяцев не выявлено ($p_{2-4} > 0,05$). При сравнении результатов анкетирования в обеих группах, качество жизни детей с бронхиальной астмой в группе А статистически значимо выше через 3 и 6 месяцев от начала исследования, чем в группе В ($p < 0,001$) (таблица 5.5).

5.2 Динамика результатов инструментальных и лабораторных исследований после использования магнитолазерной терапии у детей с атопической бронхиальной астмой

При оценки функции внешнего дыхания сравнивали показатели ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, выраженные в процентах от должных величин. ОФВ₁ статистически значимо улучшился к 82-90 дню от начала исследования в группе А ($p_{1-3} < 0,01$). Достоверные отличия при определении соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, индекса Тифно, выявлены уже через 27-34 дня ($p_{1-2} < 0,05$), что сохранилось и к 82-90 дню от начала исследования ($p_{1-3} < 0,01$). Статистически значимое повышение МОС₂₅ зафиксировано в третьем определении в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-3} < 0,01$). МОС₅₀ улучшался в течение всего периода наблюдения, достоверные отличия выявлены между исходным уровнем и показателем, установленным через 82-90 дня ($p_{1-3} < 0,01$), а также между вторым и третьим показателями ($p_{2-3} < 0,05$). Рост МОС₇₅ зафиксирован в течение трех месяцев исследования, установлены статистически значимые отличия между исходным уровнем и вторым и третьим показателями ($p_{1-3} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,05$). В группе В достоверное повышение ОФВ₁ установлено при втором и третьем измерениях в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,05$). Статистически значимое повышение индекса Тифно установлено через 27-34 дня от начала наблюдения ($p_{1-2} < 0,05$). При последующих измерениях этот показатель повышался, однако достоверных отличий не установлено ($p > 0,05$). Статистически значимого роста МОС₂₅ и МОС₅₀ в течение трех месяцев исследования не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов (Ме [25%; 75%])

Критерий (% от должных величин)	Дни обследования	Группа А (n=34)	Группа В (n=32)
ОФВ ₁	1 день	90,00 [82,00; 94,00]	86,50 [80,00; 90,00]
	27-34 дня	93,50 [84,00; 100,00]	91,00 [82,00; 101,00]
	82-90 день	96,00 [90,00; 100,00]	90,00 [85,00; 98,00]*
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-3}<0,01$	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	1 день	81,50 [79,00; 87,00]	83,00 [79,00; 87,00]
	27-34 дня	84,50 [82,00; 90,00]	85,00 [83,00; 92,00]
	82-90 день	86,00 [83,00; 88,00]	86,00 [80,00; 92,00]
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,01$	$p_{1-2}<0,05$
МОС ₂₅	1 день	77,00 [66,00; 91,00]	72,00 [66,00; 86,00]
	27-34 дня	84,00 [78,00; 95,00]	78,00 [63,00; 90,00]*
	82-90 день	85,00 [78,00; 95,00]	88,00 [72,00; 97,00]
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-3}<0,01$	$p>0,05$
МОС ₅₀	1 день	76,50 [63,00; 90,00]	73,00 [59,00; 87,00]
	27-34 дня	82,00 [70,00; 92,00]	81,00 [68,00; 86,00]
	82-90 день	85,50 [74,00; 97,00]	83,00 [61,00; 99,00]
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,05$	$p>0,05$
МОС ₇₅	1 день	67,50 [54,00; 82,00]	68,00 [64,00; 80,00]
	27-34 дня	77,50 [66,00; 86,00]	79,00 [66,00; 91,00]
	82-90 день	84,00 [80,00; 90,00]	90,00 [69,00; 96,00]*
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-3}<0,0001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-2}<0,05$	$p_{1-3}<0,05$

Примечание: * – достоверные различия между группами с $p<0,05$

МОС₇₅ статистически значимо выше через 82-90 дней ($p_{1-3} < 0,05$). При сопоставлении результатов спирометрии в группе А с показателями в группе В выявлено, что ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₇₅ через 82-90 дней в группе А достоверно выше, чем эти же показатели в группе В ($p < 0,05$) (таблица 5.6).

Достоверных отличий в исходных лабораторных данных между двумя группами не выявлено. Статистически значимых отличий при определении уровня лейкоцитов, относительного и абсолютного уровня лимфоцитов, а также CD3⁺ Т-лимфоцитов не установлено в обеих группах в течение трех месяцев наблюдения ($p > 0,05$). Абсолютный уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов достоверно не отличался в группе А и В в сравнении с исходным уровнем ($p > 0,05$). Статистически значимые отличия установлены при определении относительного уровня этого показателя в группе А после проведения магнитолазерной терапии ($p_{1-3отн} < 0,05$; $p_{2-3отн} < 0,05$). Достоверные отличия установлены при определении относительного и абсолютного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов через 82-90 дней от начала исследования в сравнении с исходным показателем в группе А ($p_{1-3отн} < 0,05$; $p_{1-3абс} < 0,01$). В группе В статистически значимые отличия выявлены только между относительными показателями ($p_{1-3отн} < 0,05$). Статистически значимых отличий в динамике относительного и абсолютного уровня CD19⁺ В-лимфоцитов в группе А не установлено ($p > 0,05$). В группе В зафиксирована достоверная динамика абсолютного уровня В-лимфоцитов через 12-15 дней от начала исследования ($p_{1-2абс} < 0,05$). Относительный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов в группе А статистически значимо снижался уже через 12-15 дней от начала исследования ($p_{1-2отн} < 0,05$), сохранялся на этом уровне в конце исследования ($p_{1-3отн} < 0,01$). Статистически значимое снижение абсолютного уровня этого показателя наблюдалось через 82-90 дней в группе детей, получавших магнитолазерную терапию в сочетании с базисной терапией ($p_{1-3абс} < 0,05$). В группе В достоверных отличий в динамике относительного уровня этого показателя не установлено ($p > 0,05$). Абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов статистически значимо увеличивался в процессе наблюдения в этой группе ($p_{1-3абс} < 0,05$). При сопоставлении относительного уровня CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов в двух группах, выявлено, что в группе А через 12-15 и 82-90 дней этот показатель статистически значимо ниже, чем в группе В ($p_{A2-B2отн} < 0,05$; $p_{A3-B3отн} < 0,01$). Достоверные отличия установлены и между абсолютными показателями CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов ($p_{A2-B2абс} < 0,05$; $p_{A3-B3абс} < 0,001$) (таблица 5.7).

Таблица 5.7 - Показатели популяций лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа А (n=34)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий внутри и между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
лейкоциты, $\times 10^9$	7,45 [6,10; 10,10]	7,10 [6,10; 9,19]	8,40 [5,50; 10,20]	7,10 [6,60; 8,30]	7,60 [6,90; 8,20]	7,20 [6,00; 7,60]	
лимфоциты, %	45,00 [39,00; 51,00]	44,00 [39,00; 52,00]	41,00 [37,00; 46,00]	46,00 [42,00; 51,00]	37,00 [31,00; 42,00]	38,00 [35,00; 43,00]	
лимфоциты, $\times 10^9$	3,28 [2,75; 4,48]	3,39 [2,50; 4,23]	3,60 [2,44; 4,09]	3,29 [2,62; 3,89]	2,79 [2,36; 3,20]	2,66 [2,10; 2,96]	
CD3 ⁺ , %	74,65 [72,10; 76,90]	74,50 [72,10; 77,30]	74,60 [72,90; 79,70]	75,60 [68,90; 77,10]	77,20 [74,10; 80,20]	74,80 [70,70; 77,10]	
CD3 ⁺ , кл/мл	2,29 [2,13; 3,38]	2,58 [1,85; 3,11]	2,75 [1,82; 3,31]	2,38 [1,79; 3,08]	1,96 [1,84; 2,38]	1,92 [1,69; 2,23]	
CD4 ⁺ , %	41,65 [36,40; 43,50]	40,60 [38,40; 44,60]	41,40 [39,30; 46,90]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	pA1-3отн <0,05 pA2-3отн <0,05
CD4 ⁺ , кл/мл	1,38 [0,99; 1,78]	1,20 [1,01; 1,71]	1,50 [0,93; 1,90]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	0,90 [0,60; 2,80]	0,90 [0,40; 1,40]	0,80 [0,50; 1,10]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	pA1-3отн <0,05 pB1-3отн <0,05
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	41,54 [21,96; 82,52]	27,51 [18,24; 48,78]	26,82 [11,42; 38,81]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	pA1-3абс <0,01
CD19 ⁺ , %	14,15 [12,30; 15,80]	14,30 [12,40; 16,30]	14,80 [13,90; 16,80]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 17,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	481,75 [370,58 ; 680,39]	457,68 [316,82 ; 672,17]	457,20 [352,64 ; 740,88]	469,77 [399,94 ; 667,58]	468,31 [265,72 ; 532,90]	381,84 [342,50 ; 481,60]	pB1-2абс <0,05
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ % от CD19 ⁺	18,35 [8,10; 30,70]	9,75 [3,10; 18,10]	9,20 [2,60; 14,50]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	pA1-2отн <0,05 pA1-3отн <0,01 pA2-В3отн <0,05

лимфоциты							РАЗ-В3отн. <0,01
CD19 ⁺	76,74	42,95	50,47	98,54	128,21	178,26	рА1-3абс <0,05;
CD23 ⁺⁺	[25,90;	[21,51;	[12,39;	[64,09;	[68,48;	[121,89	рВ1-3абс <0,05
кл/мкл	152,00]	96,12]	69,95]	157,52]	251,95]	234,81]	рА2-В2абс <0,05;
							рА3-В3абс <0,001

Достоверных отличий при определении уровня базофилов, несущих CD203c⁺ рецептор, в обеих группах не выявлено ($p < 0,05$). В группе А статистически значимые отличия установлены в динамике абсолютного уровня CD203c⁺CD63⁺ базофилов через 82-90 дней от начала исследования в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-3абс} < 0,05$). Относительный и абсолютный уровень CD203c⁺IgE⁺ базофилов статистически значимо снижался через 12-15 дней от начала исследования в группе А ($p_{1-2отн} < 0,05$; $p_{1-2абс} < 0,05$). В группе В относительный уровень базофилов, несущих CD203c⁺CD63⁺ рецептор, увеличивался в процессе наблюдения, однако статистически значимых отличий в динамике этого показателя, а также в изменении уровня базофилов, несущих CD203c⁺IgE⁺ рецептор, не установлено (таблица 5.8).

При сравнении показателей в двух группах выявлены следующие особенности. Относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов достоверно ниже в группе А через 12-15 и 82-90 дней от начала исследования в сравнении с группой В ($p_{А2-В2отн} < 0,01$; $p_{А3-В3отн} < 0,01$). Статистически значимые отличия установлены между относительным уровнем CD203c⁺IgE⁺ базофилов через 12-15 дней от начала исследования, в группе А уровень достоверно ниже ($p_{А2-В2отн} < 0,05$). Несмотря на то, что в группе А через 82-90 дней наблюдался рост абсолютного уровня CD203c⁺IgE⁺ базофилов, в сравнении с группой В, этот показатель статистически значимо меньше ($p_{А3-В3абс} < 0,05$) (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Сравнительные показатели фенотипа базофилов у детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа А (n=34)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий внутри и между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
CD203c ⁺ , базофилы, кл/мкл	6,00 [2,00; 20,00]	3,00 [2,00; 12,00]	3,00 [2,00; 5,00]	4,00 [3,00; 5,00]	5,00 [3,00; 6,00]	3,00 [2,00; 3,00]	
CD203c ⁺	57,40	52,60	46,70	66,70	81,80	85,70	рА2-В2отн <0,01;

CD63 ⁺ % среди CD203с ⁺ базофилов	[41,90; 76,70]	[33,30; 71,90]	[26,70; 63,80]	[52,80; 74,60]	[58,30; 89,50]	[77,80; 88,60]	р _{А3-В3отн.} <0,01
CD203с ⁺ CD63 ⁺ кл/мкл	3,52 [1,72; 9,48]	1,63 [1,13; 7,66]	1,64 [1,24; 2,55]	2,24 [1,67; 2,70]	2,89 [1,68; 4,82]	2,38 [1,30; 2,64]	р _{А1-3абс.} <0,05
CD203с ⁺ IgE ⁺ % среди CD203с ⁺ базофилов	30,90 [27,40; 38,90]	22,70 [17,30; 29,40]	31,70 [12,20; 45,90]	39,50 [22,50; 47,70]	31,60 [24,50; 46,30]	40,00 [32,70; 45,70]	р _{А1-2отн.} <0,05; р _{А2-В2отн.} <0,05
CD203с ⁺ IgE ⁺ кл/мкл	1,70 [0,69; 4,60]	0,70 [0,50; 1,70]	1,05 [0,67; 1,26]	1,58 [0,69; 2,03]	1,58 [0,92; 2,21]	1,20 [0,79; 1,47]	р _{А1-2абс.} <0,05; р _{А3-В3абс.} <0,05

В группе А статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов установлено через 12-15 дней от начала исследования ($p_{1-2отн.} < 0,05$; $p_{1-2абс.} < 0,05$). Через 12-15 дней от начала исследования как относительный, так и абсолютный уровень эозинофилов в группе А статистически значимо ниже, чем в группе В ($p_{А2-В2отн.} < 0,05$; $p_{А2-В2абс.} < 0,05$). Уровень FcεRI⁺ эозинофилов в группе А снижался после проведения магнитолазеротерапии ($p_{1-2абс.} < 0,05$), статистически значимые отличия установлены между группами через 12-15 дней от начала исследования ($p_{А2-В2абс.} < 0,05$) (таблица 5.9).

В группе В наблюдалось снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов через 82-90 дней от начала исследования, однако достоверных отличий не установлено. Уровень эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, статистически значимо не отличался в процессе наблюдения. Следует отметить, что относительный уровень эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор увеличивался через 82-90 дней в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$) (таблица 5.9).

В группе А относительный уровень CD23⁺IgE⁺ эозинофилов снижался в течение трех месяцев наблюдения ($p_{1-3отн.} < 0,05$), тогда как в группе В наблюдалось статистически значимое повышение уровня этого показателя ($p_{1-3отн.} < 0,05$). В группе А, в которой проводилось магнитолазерное лечение в сочетании с базисной терапией, как относительный, так и абсолютный уровень CD23⁺IgE⁺ эозинофилов через 12-15 и 82-90 дней статистически значимо меньше в сравнении с группой В, где проводилась только базисная терапия ($p_{А2-В2отн.} < 0,01$; $p_{А3-В3отн.} < 0,001$; $p_{А2-В2абс.} < 0,01$; $p_{А2-В2абс.} < 0,05$) (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Сравнительные показатели фенотипа эозинофилов у детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа А (n=34)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий внутри и между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
эозинофилы, %	6,00 [4,00; 10,00]	5,00 [2,00; 7,00]	4,00 [4,00; 9,00]	9,00 [4,00; 11,00]	6,00 [6,00; 10,00]	6,00 [5,00; 8,00]	$p_{A1-2отн.} < 0,05$; $p_{A2-B2отн.} < 0,05$
эозинофилы, кл/мкл	500,50 [202,0 0; 710,00]	354,0 0 [142,0 0; 511,0 0]	348,0 0 [282,0 0; 549,0 0]	629,10 [248,0 0; 754,0]	556,00 [378,00; 700,00]	432,00 [384,00; 576,00]	$p_{A1-2абс.} < 0,05$; $p_{A2-B2абс.} < 0,05$
$Fc\epsilon RI^+$ эозинофилы, кл/мкл	515,00 [230,0 0; 810,00]	370,0 0 [180,0 0; 530,0 0]	415,0 0 [290,0 0; 970,0 0]	630,00 [250,0 0; 750,00]	560,00 [380,00; 690,00]	430,00 [380,00; 580,00]	$p_{A1-2абс.} < 0,05$; $p_{A2-B2абс.} < 0,05$
$CD23^+ IgE^+$, % среди эозинофилов	41,85 [30,00 ; 61,10]	35,60 [12,70 ; 66,70]	32,70 [16,20 ; 40,00]	46,60 [29,60 ; 69,50]	77,70 [58,90;82, 70]	69,00 [64,60; 87,00]	$p_{A1-3отн.} < 0,05$; $p_{B1-3отн.} < 0,05$; $p_{A2-B2отн.} < 0,01$; $p_{A3-B3отн.} < 0,001$
$CD23^+ IgE^+$, кл/мкл	144,23 [60,80 ; 347,46]	120,7 0 [20,61 ; 199,8 8]	117,7 2 [53,59 ; 236,5 9]	172,36 [120,9 8; 426,65]	280,29 [219,12; 508,61]	296,59 [279,07;375, 24]	$p_{A2-B2абс.} < 0,01$; $p_{A3-B3абс.} < 0,05$

В ходе работы изучались уровни IgE-антител до лечения, а также через 3 месяца от начала исследования (таблица 5.10).

Статистически значимых различий между уровнем IgE антител до и после проведенного лечения не установлено, как в группе детей, получавших магнитолазерную терапию в сочетании с базисным лечением, так и в группе пациентов, получавших только базисную терапию ($p > 0,05$).

Таблица 5.10 - Динамика уровня IgE-антител к аллергенам у пациентов с бронхиальной астмой после проведенного лечения (МЕ/мл) (Ме [25%; 75%])

Аллергены	Группа А (I) (n=34)	Группа А (II) (n=34)	Группа В (I) (n=32)	Группа В (II) (n=32)
IgE-антитела к аллергену D. pteronussinus	40,49 [24,66; 48,12]	33,07 [19,66; 46,34]	27,55 [0,51; 50,57]	24,46 [0,56; 46,62]
IgE-антитела к аллергену шерсть кошки	5,66 [2,23; 16,83]	5,00 [4,14; 18,48]	0,95 [0,36; 3,39]	0,78 [0,31; 5,11]
IgE-антитела к аллергену шерсть собаки	1,44 [0,69; 2,71]	1,27 [0,59; 4,93]	0,54 [0,33; 1,66]	0,40 [0,31; 0,87]
IgE-антитела к аллергену яич- ный белок	0,67 [0,31; 2,53]	0,81 [0,33; 1,85]	0,67 [0,46; 1,40]	0,80 [0,31; 1,64]
IgE-антитела к аллергену молоко коровье	1,08 [0,61; 8,25]	1,14 [0,49; 5,46]	1,12 [0,61; 1,79]	1,19 [0,54; 2,85]

Выводы

1. Использование магнитолазерной терапии при atopической бронхиальной астме у детей статистически значимо улучшает клиническую картину заболевания. В группах пациентов, где проводилось физиотерапевтической лечение одновременно с базисной терапией, наблюдается статистически значимое сокращение эпизодов бронхообструкций через 1 месяц от начала исследования ($p_{1-2} < 0,01$), улучшение этого показателя сохранялось и через 3 месяца ($p_{1-3} < 0,00001$; $p_{2-3} < 0,0001$). Сокращение числа бронхообструкций приводило к снижению количества доз ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов, статистически значимые отличия установлены через 1, 3 и 6 месяцев в сравнении с исходным показателем ($p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} < 0,00001$; $p_{2-3} < 0,0001$). При сравнении показателей в группах между собой установлено, что частота бронхообструкций, а также количество доз короткодействующих β_2 -агонистов снижались в обеих группах, при этом через 3 и 6 месяцев результаты статистически значимо ниже в группе детей, получавших одновременно с базисным лечением магнитолазерную терапию ($p_{A-B3} < 0,05$; $p_{A4-B4} < 0,01$).

2. При изучении продолжительности базисной терапии установлено, что через 6 месяцев прием и-ГКС прекращен еще у 28 детей, получавших магнитолазерную терапию одновременно с базисным лечением. В группе А не потребовалось увеличения дозы и-ГКС, а также назначения второго лекарственного средства в качестве базисной тера-

пии. Количество детей, нуждающихся в базисной терапии через 6 месяцев от начала лечения в группе В статистически значимо выше, чем в группе А ($p < 0,05$).

3. Проведение магнитолазерной терапии у детей с атопической бронхиальной астмой способствует повышению контроля над заболеванием. Результат С-АСТ-теста у детей 6-11 лет статистически значимо выше через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,0001$). У детей старше 12 лет результаты теста через 1, 3 и 6 месяцев достоверно выше в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} < 0,000001$; $p_{1-4} < 0,000001$). Сравнивая результаты теста в группе детей, получавших магнитолазерную терапию одновременно с базисным лечением, с группой пациентов в лечении которых использовались только ИГКС, установлены статистически значимые различия. Через 3 и 6 месяцев у детей группы А уровень контроля достоверно выше, чем у детей группы В ($p < 0,05$).

4. Проведение магнитолазерной терапии приводит улучшению показателей функции внешнего дыхания. Через 3 месяца от начала исследования наблюдалось статистически значимое улучшение ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ ($p < 0,05$). Следует отметить, что через 3 месяца в группе А через 82-90 дней достоверно выше ОФВ₁, а через 27-34 дня статистически значимо выше МОС₂₅ в сравнении с группой В ($p < 0,05$).

5. В показателях иммунного статуса после проведения магнитолазерной терапии на 12-15 день наблюдалось статистически значимое снижение относительного уровня CD19⁺CD23⁺ В-лимфоцитов ($p_{1-2отн} < 0,05$), к 82-90 дню достоверное снижение установлено в отношении относительного и абсолютного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-3отн} < 0,05$; $p_{1-3абс} < 0,01$) и CD19⁺CD23⁺ В-лимфоцитов ($p_{1-3отн} < 0,01$; $p_{1-3абс} < 0,05$). Уровень CD19⁺CD23⁺ В-лимфоцитов через 12-15 и 82-90 дней статистически значимо ниже в группе пациентов, где наряду с базисным лечением применялась магнитолазерная терапия, в сравнении с уровнем этого показателя после базисного лечения ($p_{A2-B2отн} < 0,05$; $p_{A2-B2абс} < 0,05$; $p_{A3-B3отн} < 0,01$; $p_{A3-B3абс} < 0,001$).

6. Изучая фенотип базофилов, установлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня CD203⁺IgE⁺ базофилов через 12-15 дней от начала исследования у пациентов после проведения магнитолазерной терапии ($p_{1-2отн} < 0,05$; $p_{1-2абс} < 0,05$). К 82-90 дню выявлено достоверное снижение абсолютного уровня CD203⁺CD63⁺ активированных базофилов ($p_{1-3абс} < 0,05$). При сравнении динамики показателей в двух группах пациентов между собой, зафиксирован статистически значимо более высокий относительный и абсолютный уровень CD203⁺CD63⁺ базофилов через 12-15 и 82-90 дней ($p_{A2-B2отн} < 0,01$; $p_{A3-B3отн} < 0,01$), а также относительный уровень

CD203⁺IgE⁺ базофилов через 12-15 дней ($p_{A2-B2отн} < 0,05$), абсолютный уровень CD203⁺IgE⁺ через 82-90 дней ($p_{A3-B3абс} < 0,05$) в группе детей, получавших базисную терапию.

7. После проведения магнитолазерной терапии через 12-15 дней наблюдалось статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов ($p_{1-2отн} < 0,05$; $p_{1-2абс} < 0,05$), а также эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор ($p_{1-2абс} < 0,05$), к 82-90 дню наблюдалось достоверное снижение относительного уровня CD23⁺IgE⁺ эозинофилов ($p_{1-2отн} < 0,05$). В группе детей получавших только базисную терапию показатели фенотипа эозинофилов через 12-15 дней от начала исследования статистически значимо выше, чем в группе пациентов, получавших магнитолазерное лечение одновременно с базисной терапией. Достоверные отличия установлены при определении относительного и абсолютного уровня эозинофилов ($p_{A2-B2отн} < 0,05$; $p_{A2-B2абс} < 0,05$), абсолютного уровня эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор ($p_{A2-B2абс} < 0,05$), относительного и абсолютного уровня CD23⁺IgE⁺ эозинофилов ($p_{A2-B2отн} < 0,01$; $p_{A2-B2абс} < 0,01$) через 12-15 дней от начала исследования. Статистически значимые различия сохранялись между группами через 82-90 дней при сравнении относительного и абсолютного уровня CD23⁺IgE⁺ эозинофилов ($p_{A3-B3отн} < 0,001$; $p_{A3-B3абс} < 0,05$).

ГЛАВА 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРАЙНЕВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В группу детей, получавших крайневысокочастотную (КВЧ) терапию, включено 32 ребенка с atopической бронхиальной астмой (группа С). Группу сравнения составили 32 ребенка с аналогичным диагнозом (группа В). Все дети, включенные в обследование, получали базисную терапию. Клиническая эффективность оценивалась в течение шести месяцев, иммунологическое обследование проводилось трижды: в первый день, на 12-15 день, на 82-90 день от начала исследования.

При проведении КВЧ-терапии использовали методику, описанную в инструкции «Метод крайневысокочастотной терапии детей с бронхиальной астмой» №026-0417, утвержденную 1 июня 2017 г., авторы к.м.н., доцент Асирян Е.Г., д.м.н., профессор Новиков П.Д., к.м.н., доцент Волотовская А.В., Голубева А.И. КВЧ-терапия проводится последовательно на 5 точек по следующей схеме:

1, 2 точки - подключичные области справа и слева;

3, 4 точки - паравертебрально в межреберном промежутке Th3-Th4;

5 точка - зона проекции селезенки.

На каждую точку проводили воздействие КВЧ-излучением в непрерывном режиме генерации с частотой $53,53 \pm 0,010$ ГГц (длина волны 5,6 мм) при интенсивности 10 мВт/см². Продолжительность воздействия первые 3 процедуры – 2,5 минуты, затем с 4-й по 10-ю процедуру – по 3 минуты на каждую точку. Общее время процедуры – до 12,5-15 минут. Процедуры проводят ежедневно, общее количество процедур на курс лечения – 8-10.

Перед началом исследования группы пациентов с бронхиальной астмой не имели статистически значимых различий по возрасту, а также были сопоставимы по полу ($p > 0,05$) (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Группы детей с бронхиальной астмой, включенных в обследование (Me [25%; 75%])

Показатели	Группа С, (n=32)	Группа В, (n=32)
Возраст, г	10,50 [7,00; 12,50]	10,00 [7,00; 14,00]
Пол, м/ж	17/15	18/14

Примечание: n – количество пациентов в группе

6.1 Динамика клинической картины после КВЧ-терапии у детей с атопической бронхиальной астмой

В клинической картине в течение периода наблюдения установлены следующие особенности. При изучении количества бронхообструкций за последние четыре недели, в группе детей, получавших КВЧ-терапию одновременно с базисным лечением, установлено статистически значимое снижение частоты приступов через 1 и 3 месяца наблюдения ($p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}<0,01$). Через 6 месяцев от начала терапии количество бронхообструкций статистически значимо снизилось в сравнении с предыдущим уровнем ($p_{3-4}<0,05$). Статистически значимые отличия в этой группе зафиксированы между исходным уровнем и показателями через 3 и 6 месяцев наблюдения ($p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}<0,001$). В группе детей, получавших только базисную терапию (группа В), статистически значимое снижение количества бронхообструкций наблюдалось через 1 и 3 месяца от начала терапии ($p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,001$). Через 6 месяцев от начала исследования установлен достоверный рост этого показателя в сравнении с частотой бронхообструкций через 3 месяца от начала исследования ($p_{3-4}<0,05$) (таблица 6.2)

Таблица 6.2 – Динамика частоты бронхообструкций у детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения

Группы детей с бронхиальной астмой	Частота бронхообструкций (М±s)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа С (n=32)	2,29±1,3 1	1,76±0,9 4	1,24±0,5 4	1,04±0,5 9	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,05$
Группа В (n=32)	2,23±1,1 1	1,86±0,8 3	1,55±0,6 7	1,73±0,6 3	$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Достоверность отличий между группами	$p_{C1-B1}>0,05$	$p_{C2-B2}>0,05$	$p_{C3-B3}<0,05$	$p_{C4-B4}<0,001$	

Примечание: n – количество пациентов в группе

При сравнении частоты бронхообструкций в двух группах детей с бронхиальной астмой выявлены следующие особенности. Исходные показатели не имели достоверных различий ($p > 0,05$). В тоже время, частота бронхообструкций через 3 месяца статистически значимо ниже в группе С в сравнении с группой В ($p_{СЗ-ВЗ} < 0,05$), через 6 месяцев от начала исследования показатели также статистически значимо отличались ($p_{С4-В4} < 0,001$) (таблица 6.2).

Анализируя частоту применения ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов (Сальбутамол, Вентолин, Беротек), изучали количество доз, принимавшихся пациентами за последние 4 недели. До лечения показатели в группах достоверно не отличались ($p > 0,05$). Через 1 и 3 месяца от начала лечения установлено статистически значимое снижение этого показателя в группе С ($p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,0001$). Через 6 месяцев от начала терапии количество доз короткодействующих β_2 -агонистов было достоверно ниже в сравнении с исходным определением, а также с предыдущим показателем ($p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,0001$) (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Динамика использования (количество доз) короткодействующих β_2 -агонистов, используемых детьми с бронхиальной астмой

Группы детей с бронхиальной астмой	Количество доз короткодействующих β_2 -агонистов ($M \pm s$)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа С (n=32)	2,62 \pm 1,57	1,95 \pm 0,97	1,43 \pm 0,81	1,10 \pm 0,44	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,0001$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,001$;
Группа В (n=32)	2,76 \pm 0,89	2,52 \pm 0,81	1,81 \pm 0,81	2,19 \pm 0,93	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,00001$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,05$;
Достоверность отличий между группами	$p_{С1-В1} > 0,05$	$p_{С2-В2} < 0,05$	$p_{С3-В3} < 0,01$	$p_{С4-В4} < 0,0001$	

Примечание: n – количество пациентов в группе

В группе В дети, получавшие базисную терапию, стали пользоваться короткодействующими β_2 -агонистами реже, соответственно показатель снижался через 1 и 3 месяца в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-2}<0,05$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}<0,00001$). Через 6 месяцев количество доз короткодействующих β_2 -агонистов в группе В стало увеличиваться, установлены статистически значимые различия с предыдущим показателем ($p_{3-4}<0,05$).

В тоже время следует отметить, что количество доз короткодействующих β_2 -агонистов уже через 1 месяц от начала лечения статистически значимо ниже в группе С в сравнении с уровнем этого показателя в группе В ($p_{C2-B2}<0,05$). Через 6 месяцев в группе В наблюдался рост количества доз, в то время, как в группе А показатель снизился в сравнении с предыдущим и был достоверно ниже, чем в группе В ($p_{C4-B4}<0,0001$) (таблица 6.3).

До начала исследования дети в обеих группах в качестве базисной терапии получали ингаляционные глюкокортикостероиды в низких дозах (и-ГКС). В группе С через 3 месяца от начала лечения, учитывая отсутствие приступов, хорошие показатели при исследовании функции внешнего дыхания, 26 пациентам базисная терапия отменена. К окончанию исследования, через 6 месяцев, только 4 пациента продолжали получать базисную терапию. В группе В через 3 месяца от начала исследования 16 пациентам отменили прием и-ГКС. Через 6 месяцев еще 6 детям отменили базисную терапию, однако у 3 пациентов, не получавших базисную терапию, увеличилось количество эпизодов бронхообструкций, ухудшились показатели функции внешнего дыхания. Это послужило причиной назначения и-ГКС. Таким образом, количество детей, нуждающихся в базисной терапии через 6 месяцев от начала лечения в группе В статистически значимо выше, чем в группе С ($p<0,05$) (рисунки 6.1).

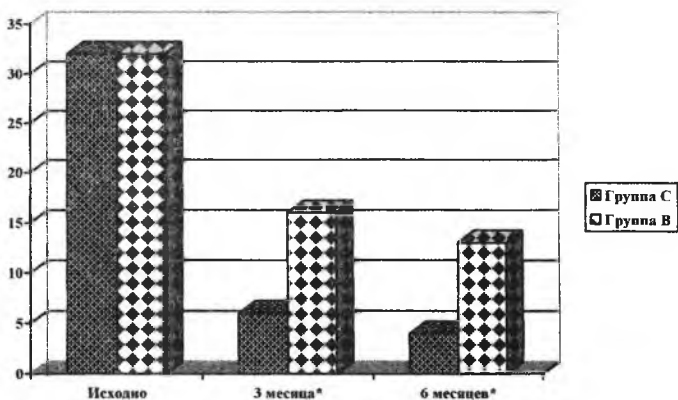


Рисунок 6.1 – Динамика применения базисной терапии (и-ГКС) у детей с бронхиальной астмой

В группе С у детей старше 12 лет установлены достоверные отличия по результатам теста АСТ через 1, 3, 6 месяцев от начала лечения в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$), при этом статистически значимые отличия установлены между показателями в течение всего периода наблюдения ($p_{2-3}<0,0001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,05$). В группе В у детей старше 12 лет также наблюдалось повышение контроля над заболеванием, достоверные отличия установлены через 1, 3 месяца от начала терапии в сравнении с исходным уровнем ($p<0,01$). Через 6 месяцев наблюдения в группе детей, получавших только базисную терапию, показатель теста статистически значимо не улучшался в сравнении с предыдущим определением ($p>0,05$). Таким образом, у детей с бронхиальной астмой старше 12 лет установлено повышение контроля над заболеванием, как в группе С, так и в группе В, однако в группе С результаты теста АСТ через 1, 3 и 6 месяцев достоверно выше, чем у детей группы В ($p_{C2-B2}<0,05$; $p_{C3-B3}<0,05$; $p_{C4-B4}<0,001$) (таблица 6.4).

При изучении уровня контроля над заболеванием у детей младше 12 лет повышение контроля установлено в обеих группах. В группе С статистически значимые отличия выявлены в течение 6 месяцев наблюдения, причем через 6 месяцев показатель достоверно выше в сравнении с исходным уровнем, а также с показателем, установленным через 3 месяца от начала терапии ($p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$). В группе В уровень контроля над БА повышался в течение трех месяцев исследования, однако через 6 месяцев результат теста С-АСТ статистически значимо

выше в сравнении с исходным уровнем, в тоже время достоверно не отличался от уровня контроля через 3 месяца ($p > 0,05$). Через 6 месяцев наблюдалось снижение уровня контроля у детей до 12 лет в группе детей, получавших только базисную терапию. При сопоставлении результатов в обеих группах, следует отметить, что в группе С результат теста С-АСТ через 1 и 6 месяцев статистически значимо выше, чем в группе В ($p_{C2-B2} < 0,05$; $p_{C4-B4} < 0,01$) (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Результаты АСТ, С-АСТ теста у детей с БА после проведенного лечения

	Сумма результата теста по контролю над астмой в баллах (АСТ, С-АСТ) ($M \pm s$)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа С до 12 лет ($n=14$)	22,00 \pm 3,62	24,40 \pm 1,90	25,70 \pm 1,57	26,80 \pm 0,42	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,05$;
Группа С 12 лет и старше ($n=18$)	21,27 \pm 2,10	22,55 \pm 1,37	23,91 \pm 0,83	24,64 \pm 0,51	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,05$
Группа В до 12 лет ($n=12$)	21,67 \pm 1,50	22,92 \pm 1,17	25,17 \pm 1,53	24,75 \pm 1,77	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,00001$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} > 0,05$
Группа В 12 лет и старше ($n=20$)	20,62 \pm 1,66	21,48 \pm 1,03	23,14 \pm 0,96	22,91 \pm 1,34	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,000001$; $p_{1-3} < 0,000001$; $p_{1-4} < 0,00001$; $p_{2-4} < 0,0001$; $p_{3-4} > 0,05$
Достоверность отличий между группами	$p_{AST1} > 0,05$ $p_{C-AST1} > 0,05$	$p_{AST2} < 0,05$ $p_{C-AST2} < 0,05$	$p_{AST3} < 0,05$ $p_{C-AST3} > 0,05$	$p_{AST4} < 0,001$ $p_{C-AST4} < 0,01$	

Примечание: n – количество детей в группе

При анализе результатов анкетирования по оценке качества жизни пациентов с бронхиальной астмой установлено, что до начала исследо-

вания статистически значимых различий между группами не было ($p > 0,05$). Через 1, 3 и 6 месяцев результаты опроса достоверно отличались от исходных значений как в группе С, так и в группе В. В тоже время при сопоставлении результатов в обеих группах через 1 месяц в группе С показатель статистически значимо отличался от уровня качества жизни в группе В ($p_{C2-B2} < 0,05$). При дальнейшем анализе результатов анкетирования достоверные отличия между группами сохранялись ($p_{C3-B3} < 0,01$; $p_{C4-B4} < 0,001$) (таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Результаты оценки качества жизни детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения ($M \pm s$)

Группы пациентов	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	Достоверность различий внутри группы
Группа С (n=32)	8,91±1,64	6,00±1,30	5,38±1,16	5,21±1,12	$p_{1-2} < 0,000001$; $p_{1-3} < 0,000001$; $p_{1-4} < 0,000001$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} > 0,05$
Группа В (n=32)	8,63±1,99	6,66±1,26	6,28±0,96	6,25±0,98	$p_{1-2} < 0,000001$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,000001$; $p_{1-4} < 0,000001$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$
Достоверность различий между группами	$p_{A1-B1} > 0,05$	$p_{C2-B2} < 0,05$	$p_{C3-B3} < 0,01$	$p_{C4-B4} < 0,001$	

6.2 Динамика результатов инструментальных и лабораторных исследований после использования КВЧ-терапии у детей с атопической бронхиальной астмой

При сравнении результатов спирометрии установлены следующие особенности. В группе С ОФВ₁ увеличивался в течение периода наблюдения, статистически значимые отличия установлены между исходным

уровнем, а также показателями через 27-34 дня, 82-90 дней ($p_{1-2}<0,0001$; $p_{1-3}<0,0001$) (таблица 6.6).

Таблица 6.6 - Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов (Me [25%; 75%])

Критерий (% от должных величин)	Дни обследования	Группа С (n=32)	Группа В (n=32)
ОФВ ₁	1 день	88,00 [80,00; 92,00]	86,50 [80,00; 90,00]
	27-34 дня	95,50 [90,00; 99,00]	91,00 [82,00; 101,00]
	82-90 день	96,00 [92,00; 99,00]	90,00 [85,00; 98,00]**
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	1 день	84,00 [79,00; 90,00]	83,00 [79,00; 87,00]
	27-34 дня	91,00 [87,00; 95,00]	85,00 [83,00; 92,00]*
	82-90 день	90,00 [89,00; 96,00]	86,00 [80,00; 92,00]*
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,00001$	$p_{1-2}<0,05$
МОС ₂₅	1 день	79,00 [66,00; 91,00]	72,00 [66,00; 86,00]
	27-34 дня	88,00 [81,00; 97,00]	78,00 [63,00; 90,00]**
	82-90 день	89,00 [85,00; 94,00]	88,00 [72,00; 97,00]
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$	
МОС ₅₀	1 день	82,00 [63,00; 90,00]	73,00 [59,00; 87,00]
	27-34 дня	89,00 [81,00; 97,00]	81,00 [68,00; 86,00]**
	82-90 день	91,00 [85,00; 95,00]	83,00 [61,00; 99,00]
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$	$p>0,05$
МОС ₇₅	1 день	80,00 [62,00; 87,00]	68,00 [64,00; 80,00]
	27-34 дня	85,00 [80,00; 89,00]	79,00 [66,00; 91,00]*
	82-90 день	88,00 [86,00; 90,00]	90,00 [69,00; 96,00]
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$; $p_{2-3}<0,01$	$p_{1-3}<0,05$

Примечание: * – достоверные различия между группами с $p<0,05$; ** – достоверные различия между группами с $p<0,01$

Следует отметить, что максимальное значение этого показателя выявлено через 82-90 дней от начала исследования. Соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тифно) повышалось при втором и третьем определении, уровень, установленный через 27-34 дня, 82-90 дней, достоверно выше в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-2}<0,0001$; $p_{1-3}<0,00001$). Исходный уровень МОС₂₅ составлял 82,00% [63,00; 90,00], тогда как через 82-90 дней показатель увеличивался до 89,00% [85,00; 94,00], что статистически значимо выше в сравнении с исходным уровнем, а также величиной МОС₂₅ при втором определении ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,01$). МОС₅₀ достоверно выше через 27-34 дня, 82-90 дней в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$). Статистически значимое повышение МОС₇₅ наблюдалось через 27-34 дня ($p_{1-2}<0,0001$). В тоже время рост этого показателя продолжался и при третьем определении ($p_{1-3}<0,0001$; $p_{2-3}<0,01$). В группе В достоверное повышение ОФВ₁ установлено при втором, третьем и четвертом измерениях в сравнении с исходным уровнем ($p<0,05$). Статистически значимое повышение индекса Тифно установлено только через 27-34 дня от начала наблюдения ($p<0,05$). При последующих измерениях этот показатель несколько повышался, однако достоверных отличий не установлено ($p>0,05$). Статистически значимый рост МОС₂₅ выявлен через 170-180 дней от начала исследования ($p<0,05$). При определении МОС₅₀ достоверных отличий не выявлено ($p>0,05$). МОС₇₅ статистически значимо выше 82-90 дней, а также через 170-180 дней в сравнении с исходным уровнем ($p<0,05$). При сравнении показателей между группами выявлено, что ОФВ₁ при третьем определении статистически значимо выше в группе С в сравнении с группой В ($p<0,01$). Достоверные отличия при определении индекса Тифно выявлены через 27-34 дня, 82-90 дней от начала исследования ($p<0,05$). МОС₂₅ и МОС₅₀ статистически значимо выше в группе С при втором определении ($p<0,01$). МОС₇₅ достоверно выше на 27-34 день в группе С в сравнении с группой В ($p<0,05$) (таблица 6.6).

В группе С достоверное снижение относительного количества лимфоцитов установлено через 82-90 дней от начала исследования ($p_{2-3}<0,01$). Абсолютное количество лимфоцитов, относительный и абсолютный уровень CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов не имел статистически значимых отличий в ходе исследования в обеих группах ($p>0,05$). Относительный уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов хелперов в группе С увеличивался в процессе наблюдения, однако статистически значимых отличий не выявлено, тогда как достоверное увеличение абсолютного уровня этого показателя установлено через 82-90 дней в сравнении с исходным показателем ($p_{1-3\text{абс}}<0,05$). В группе В наблюдалось статистически значимое снижение относительного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов хелперов через 3 месяца от начала исследования ($p_{1-3\text{отн}}<0,05$) (таблица 6.7).

При определении относительного и абсолютного уровня CD19⁺ В-лимфоцитов в группе С статистически значимых отличий не установлено. В группе В выявлены статистически значимые отличия при определении абсолютного уровня этого показателя через 27-34 дня от начала исследования ($p_{1-2абс} < 0,05$). Относительный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов статистически значимо снижался после проведения КВЧ-терапии ($p_{1-2отн} < 0,01$). Следует отметить, что достоверное снижение этого показателя наблюдалось и при последующем определении ($p_{1-3отн} < 0,05$). Статистически значимая динамика наблюдалась и при определении абсолютного уровня CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов. Достоверное снижение этого показателя установлено после проведения КВЧ-терапии, на 12-15 день от начала исследования ($p_{1-2абс} < 0,05$), также через 82-90 дней от начала лечения ($p_{1-3абс} < 0,05$) (таблица 6.7).

При сопоставлении данных, полученных в обеих группах, выявлены следующие особенности. Относительный уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов через 82-90 дней статистически значимо выше в группе С в сравнении с группой В ($p_{СЗ-В3отн} < 0,01$). Относительный и абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ лимфоцитов достоверно ниже в группе С, чем в группе В при последнем определении ($p_{СЗ-В3отн} < 0,05$; $p_{СЗ-В3абс} < 0,001$) (таблица 6.7).

Таблица 6.7 – Показатели популяций лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа С (n=32)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий внутри и между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
лейкоциты, $\times 10^9$	6,79 [6,50; 8,50]	6,60 [5,90; 7,89]	7,51 [6,61; 8,30]	7,10 [6,60; 8,30]	7,60 [6,90; 8,20]	7,20 [6,00; 7,60]	
лимфоциты, %	41,00 [37,00; 47,00]	45,00 [36,00; 50,00]	39,50 [33,00; 49,00]	46,00 [42,00; 51,00]	37,00 [31,00; 42,00]	38,00 [35,00; 43,00]	$p_{СЗ-Вотн} < 0,01$
лимфоциты, $\times 10^9$	2,95 [2,44; 3,77]	3,06 [2,34; 3,57]	3,07 [2,71; 3,31]	3,29 [2,62; 3,89]	2,79 [2,36; 3,20]	2,66 [2,10; 2,96]	
CD3 ⁺ , %	73,50 [69,40; 77,00]	72,30 [68,20; 75,80]	75,10 [70,60; 76,90]	75,60 [68,90; 77,10]	77,20 [74,10; 80,20]	74,80 [70,70; 77,10]	
CD3 ⁺ , кл/мл	2,10 [1,74;	2,09 [1,60;	2,29 [2,07;	2,38 [1,79;	1,96 [1,84;	1,92 [1,69;	

	2,70]	2,67]	2,36]	3,08]	2,38]	2,23]	
CD4 ⁺ , %	41,15 [38,10; 43,60]	40,40 [38,80; 45,10]	43,15 [41,40; 44,70]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	
CD4 ⁺ , кл/мл	1,22 [0,97; 1,55]	1,23 [0,98; 1,46]	1,32 [1,15; 1,45]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лим- фоци- тов	0,70 [0,50; 1,00]	0,85 [0,40; 1,50]	1,50 [0,90; 2,20]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	PC3-В3отн. <0,01; PB1-3отн. <0,05;
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мл	21,49 [9,50; 27,47]	26,12 [16,92; 38,65]	47,55 [26,44; 65,76]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	PC1-3абс. <0,05;
CD19 ⁺ , %	14,45 [12,40; 18,30]	16,30 [13,00; 18,00]	15,30 [13,30; 16,90]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 7,60]	
CD19 ⁺ , кл/мл	399,00 [306,90; 554,48]	471,96 [305,10; 599,65]	414,81 [332,82; 532,35]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,50; 481,60]	PB1-2абс. <0,05
CD19 ⁺ CD23 ⁺ , % от CD19 ⁺ лим- фоци- тов	31,70 [23,30; 45,80]	20,30 [11,90; 30,90]	10,05 [5,20; 20,60]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	PC3-В3отн. <0,05; PC1-2отн. <0,01; PC1-3отн. <0,05
CD19 ⁺ CD23 ⁺ , кл/мл	122,07 [63,22; 162,48]	70,78 [42,80; 94,28]	61,051 [22,28; 91,78]	98,54 [64,09; 157,52]	128,21 [68,48; 251,95]	178,26 [121,89; 234,81]	PC3-В3абс. <0,001; PB1-3абс. <0,05 PC1-2абс. <0,05; PC1-3абс. <0,05

Достоверной динамики абсолютного уровня CD203c⁺ базофилов в обеих группах не выявлено. В группе С относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов статистически значимо снижался после КВЧ-терапии ($p_{1-2отн.} < 0,01$). При определении абсолютного уровня этого показателя достоверных отличий не установлено. В группе В этот показатель статистически значимо не изменялся ($p > 0,05$). В группе С относительный уровень CD203c⁺IgE⁺ базофилов снижался в процессе лечения, достоверные отличия выявлены через 12-15 дней от начала исследования в сравнении с исходными показателями ($p_{1-2отн.} < 0,05$). Статистиче-

ски значимое снижение абсолютного уровня $CD203c^{+}IgE^{+}$ базофилов зафиксировано только через 82-90 дней от начала терапии ($p_{1-3абс} < 0,05$) (таблица 6.8).

При сопоставлении показателей в обеих группах установлено, что абсолютный уровень $CD203c^{+}$ через 82-90 дней статистически значимо отличался в группе С от уровня этого показателя в группе В ($p_{СЗ-В3абс} < 0,05$). Относительный уровень $CD203c^{+}CD63^{+}$ базофилов статистически значимо ниже в группе С через 12-15 и 82-90 дней в сравнении с группой В ($p_{СЗ-В2отн} < 0,05$; $p_{СЗ-В3отн} < 0,05$). Относительный уровень базофилов, несущих $CD203c^{+}IgE^{+}$ рецептор, в группе С через 82-90 дней достоверно ниже в сравнении с группой В ($p_{СЗ-В3отн} < 0,05$) (таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Сравнительные показатели фенотипа базофилов у детей с атопической бронхиальной астмой после проведенного лечения (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа С (n=32)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
$CD203c^{+}$, базофилы, кл/мкл	3,50 [3,00; 8,00]	4,00 [2,00; 10,00]	5,00 [4,00; 7,00]	4,00 [3,00; 5,00]	5,00 [3,00; 6,00]	3,00 [2,00; 3,00]	$p_{СЗ-В3абс} < 0,05$
$CD203c^{+}CD63^{+}$ % среди $CD203c^{+}$ базофилов	79,40 [64,50; 83,70]	58,90 [40,70; 69,70]	66,35 [38,30; 75,00]	66,70 [52,80; 74,60]	81,80 [58,30; 89,50]	85,70 [77,80; 88,60]	$p_{СЗ-В2отн} < 0,05$; $p_{СЗ-В3отн} < 0,05$; $p_{С1-2отн} < 0,01$
$CD203c^{+}CD63^{+}$ кл/мкл	2,89 [1,50; 5,65]	2,30 [1,00; 6,57]	2,804 [1,78; 3,78]	2,24 [1,67; 2,70]	2,89 [1,68; 4,82]	2,38 [1,30; 2,64]	
$CD203c^{+}IgE^{+}$ % среди $CD203c^{+}$ базофилов	31,95 [21,00; 47,70]	24,05 [10,90; 42,10]	22,70 [8,10; 36,10]	39,50 [22,50; 47,70]	31,60 [24,50; 46,30]	40,00 [32,70; 45,70]	$p_{СЗ-В3отн} < 0,05$; $p_{С1-2отн} < 0,05$
$CD203c^{+}IgE^{+}$ кл/мкл	1,07 [0,86; 2,36]	1,05 [0,67; 1,37]	0,78 [0,41; 1,44]	1,58 [0,69; 2,03]	1,58 [0,92; 2,21]	1,20 [0,79; 1,47]	$p_{С1-3абс} < 0,05$

Оценивая динамику фенотипа эозинофилов у детей в обеих группах, установлены следующие особенности. Статистически значимое снижение, как относительного, так и абсолютного уровня эозинофилов установлено в группе С после проведения КВЧ-терапии ($p_{1-2отн} < 0,05$; $p_{1-2абс} < 0,01$). Достоверное снижение относительного уровня эозинофилов

наблюдалось и через 82-90 дней от начала исследования в группе С ($p_{C1-30TH} < 0,05$). Исходное значение эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ рецептор, равно 445,00 кл/мкл [260,00; 670,00], в процессе наблюдения выявлено статистически значимое снижение этого показателя до 300,00 кл/мкл [280,00; 400,00] ($p_{1-2} < 0,05$). Относительный уровень $CD23^+IgE^+$ эозинофилов снижался после КВЧ-терапии, достоверные отличия установлены между исходным показателем и уровнем, установленным через 12-15 дней ($p_{1-20TH} < 0,05$), а также через 82-90 дней ($p_{1-30TH} < 0,05$). Исходный абсолютный уровень $CD23^+IgE^+$ эозинофилов находился на уровне 268,48 кл/мкл [200,95; 403,46], тогда как через 12-15 и 82-90 дней от начала исследования наблюдалось статистически значимое снижение этого показателя до 146,39 кл/мкл [94,17; 229,68] и 125,84 кл/мкл [69,54; 150,43] соответственно ($p_{1-2a6c} < 0,05$; $p_{1-3a6c} < 0,05$) (таблица 6.9).

В группе В наблюдалось снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов через 82-90 дней от начала исследования, однако достоверных отличий не установлено. Уровень эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ рецептор, статистически значимо не отличался в процессе наблюдения. Следует отметить, что относительный уровень эозинофилов, несущих $CD23^+IgE^+$ рецептор увеличивался через 82-90 дней в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$).

Относительный и абсолютный уровень эозинофилов в группе В статистически значимо выше, чем в группе С через 12-15 дней от начала исследования ($p_{C2-B20TH} < 0,01$; $p_{C2-B2a6c} < 0,001$). Уровень эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ рецептор, в группе В через 12-15 дней статистически значимо выше, чем в группе С ($p_{C2-B2a6c} < 0,01$). Достоверные отличия между группой С и В установлены при определении относительного и абсолютного уровня эозинофилов, несущих $CD23^+IgE^+$ рецептор, как через 12-15 дней, так и через 82-90 дней от начала исследования ($p_{C2-B20TH} < 0,05$; $p_{C3-B30TH} < 0,001$; $p_{C2-B2a6c} < 0,05$; $p_{C3-B3a6c} < 0,01$) (таблица 6.9).

Таблица 6.9 – Сравнительные показатели фенотипа эозинофилов у детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа С (n=32)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
эозинофилы, %	7,00 [4,00; 8,00]	5,00 [3,00; 6,00]	4,00 [3,00; 6,00]	9,00 [4,00; 11,00]	6,00 [6,00; 10,00]	6,00 [5,00; 8,00]	$p_{C2-B20TH} < 0,01$; $p_{C3-B30TH} < 0,05$;

							$p_{C1-2отн.} < 0,05;$ $p_{C1-3отн.} < 0,05$
эозино филы, кл/мкл	446,95 [283,00; 637,00]	285,00 [256,00; 395,50]	335,50 [249,00; 469,20]	629,10 [248,0; 754,0]	556,00 [378,00; 700,00]	432,00 [384,00 ; 576,00]	$p_{C2-B2abc} < 0,001;$ $p_{C1-2abc} < 0,01$
FcεRI+ эозино филы, кл/мкл	445,00 [260,00; 670,00]	300,00 [280,00; 400,00]	450,00 [230,00; 500,00]	630,00 [250,00; 750,00]	560,00 [380,00; 690,00]	430,00 [380,00 ; 580,00]	$p_{C2-B2abc} < 0,01;$ $p_{C1-2abc} < 0,05$
CD23+ IgE+, % сре- ди эози- нофи- лов	61,10 [50,50; 76,60]	50,20 [36,40; 58,00]	33,15 [25,40; 60,10]	46,60 [29,60; 69,50]	77,70 [58,90; 82,70]	69,00 [64,60; 87,00]	$p_{C2-B2отн.} < 0,05;$ $p_{C3-B3отн.} < 0,001;$ $p_{C1-2отн.} < 0,05;$ $p_{C1-3отн.} < 0,05$ $p_{B1-3отн.} < 0,05$
CD23+ IgE+, кл/мкл	268,48 [200,95; 403,46]	146,39 [94,17; 229,68]	125,84 [69,54; 150,43]	172,36 [120,98; 426,65]	280,29 [219,12; 508,61]	296,59 [279,07 ; 375,24]	$p_{C2-B2abc} < 0,05;$ $p_{C3-B3abc} < 0,01;$ $p_{C1-2abc} < 0,05;$ $p_{C1-3abc} < 0,05$

В ходе работы изучались уровни IgE-антител до лечения, а также через 3 месяца от начала исследования. Референтные значения уровня IgE-антител в сыворотке крови к используемым аллергенам составляют $< 0,35$ МЕ/мл. До начала лечения достоверных отличий уровня IgE-антител к аллергенам в обеих группах не установлено ($p > 0,05$) (таблица 6.10). При определении уровня IgE-антител наиболее высокие показатели установлены к аллергену клеща постельного *D. pteronyssinus* в обеих группах. Через 82-90 дней от начала исследования уровень статистически значимо снижался в группе С в сравнении с исходным показателем ($p < 0,01$). Уровень IgE-антител к аллергену шерсти кошки в группе С в начале лечения равен 1,41 МЕ/мл [0,70; 11,04], тогда как после лечения – 1,09 МЕ/мл [0,60; 8,75] ($p < 0,05$). В динамике IgE-антител к аллергену шерсти собаки установлены достоверные отличия при повторном определении через 82-90 дней в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$). При определении уровня IgE-антител к пищевым аллергенам показате-

ли в 2-7 раз превышали референтные значения, хотя и были значительно ниже, чем уровень IgE-антител к клещу постельному. После проведенного лечения показатель в группе С снизился и статистически значимо отличался от исходного значения ($p<0,05$) (таблица 6.10).

В группе В статистически значимых отличий при определении уровня IgE-антител не установлено. Следует отметить, что уровень IgE-антител к клещу постельному, шерсти кошки и собаки снижался, однако показатели до и после лечения достоверно не отличались друг от друга ($p>0,05$). В тоже время уровень IgE-антител к пищевым аллергенам несколько увеличивался к 82-90 дню от начала исследования (таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Динамика уровня IgE-антител к аллергенам у пациентов с атопической бронхиальной астмой после проведенного лечения (МЕ/мл) (Ме [25%; 75%])

Аллергены	Группа С (I) (n=32)	Группа С (II) (n=32)	Группа В (I) (n=32)	Группа В (II) (n=32)
IgE-антитела к аллергену D. pteronysinus	28,05 [19,50; 28,76]	24,98 [5,49; 28,25]**	27,55 [0,51; 50,57]	24,46 [0,56; 46,62]
IgE-антитела к аллергену шерсть кошки	1,41 [0,70; 11,04]	1,09 [0,60; 8,75]*	0,95 [0,36; 3,39]	0,78 [0,31; 5,11]
IgE-антитела к аллергену шерсть собаки	0,71 [0,28; 1,29]	0,38 [0,22; 1,23]*	0,54 [0,33; 1,66]	0,40 [0,31; 0,87]
IgE-антитела к аллергену яич- ный белок	0,90 [0,35; 2,28]	0,72 [0,17; 1,83]*	0,67 [0,46; 1,40]	0,80 [0,31; 1,64]
IgE-антитела к аллергену мо- локо коровье	1,25 [0,48; 2,18]	1,17 [0,55; 2,08]*	1,12 [0,61; 1,79]	1,19 [0,54; 2,85]

Примечание:

1. * – достоверные различия внутри группы с $p<0,05$;
2. ** – достоверные различия внутри группы с $p<0,01$

Выводы

1. При изучении динамики клинической картины в группе детей после применения КВЧ-терапии установлено статистически значимое снижение частоты приступов через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения ($p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}<0,01$; $p_{1-4}<0,001$) в сравнении с исходным уровнем. Наблюдалось достоверное снижение количества доз короткодействующих β2-

агонистов (Сальбутамол, Вентолин, Беротек) в течение периода наблюдения ($p_{1-2}<0,01$; $p_{2-3}<0,01$; $p_{1-3}<0,0001$; $p_{1-4}<0,0001$). Сравнивая динамику частоты бронхообструкций в двух группах установлено, что этот показатель через 3 и 6 месяцев статистически значимо ниже в группе детей, получавших КВЧ-терапию одновременно с базисным лечением ($p_{с3-в3}<0,05$; $p_{с4-в4}<0,001$). В этой же группе пациентов количество доз короткодействующих β_2 -агонистов достоверно ниже уже через 1 месяц от начала лечения ($p_{с2-в2}<0,05$), при определении этого показателя через 3 и 6 месяцев сохранялись статистически значимые различия между группами ($p_{с3-в3}<0,01$; $p_{с4-в4}<0,0001$).

2. Использование и-ГКС в качестве базисной терапии в двух группах детей также имело достоверные отличия. Количество пациентов, применяющие базисную терапию через 3 и 6 месяцев от начала лечения в группе детей, получавших КВЧ-терапию, статистически значимо ниже, в сравнении с частотой использования этих лекарственных средств в группе пациентов, которым назначена только базисная терапия ($p<0,05$).

3. Уровень контроля над бронхиальной астмой у детей старше 12 лет статистически значимо отличался у пациентов в обеих группах. Результат АСТ теста увеличивался как в группе детей получавших КВЧ-терапию одновременно с базисным лечением, так и в группе пациентов, применявших только и-ГКС, однако в группе С результаты теста АСТ через 1, 3 и 6 месяцев достоверно выше, чем у детей группы В ($p_{с2-в2}<0,05$; $p_{с3-в3}<0,05$; $p_{с4-в4}<0,001$). У детей от 6 до 12 лет результат С-АСТ теста через 1 и 6 месяцев статистически значимо выше в группе, где проводилась КВЧ-терапия ($p_{с2-в2}<0,05$; $p_{с4-в4}<0,01$).

4. Анализируя показатели результатов исследования функции внешнего дыхания установлено, что ОФВ₁ через 82-90 дней статистически значимо выше в группе С в сравнении с группой В ($p<0,01$). Достоверные отличия при определении индекса Тифно зафиксированы через 27-34 дня, 82-90 дней от начала исследования ($p<0,05$). Статистически значимые отличия установлены и при определении МОС₂₅ и МОС₅₀. В группе С эти показатели при втором определении достоверно выше, чем в группе В ($p<0,01$). МОС₇₅ также статистически значимо выше на 27-34 день в группе С в сравнении с группой В ($p<0,05$).

5. Изучая фенотип лимфоцитов установлено, что достоверное увеличение абсолютного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов хелперов наблюдалось в группе С через 82-90 дней в сравнении с исходным показателем ($p_{1-забс}<0,05$). При этом уровень этого показателя через 82-90 дней статистически значимо выше в группе пациентов, получавших КВЧ-терапию, в сравнении с детьми, находившимися на базисном лечении ($p_{с3-в3отн}<0,01$). Относительный и абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺ В-лимфоцитов статистически значимо снижался после

проведения КВЧ-терапии в группе С ($p_{1-2отн.} < 0,01$; $p_{1-2абс.} < 0,05$). Через 82-90 дней этот показатель в данной группе пациентов продолжал статистически значимо снижаться ($p_{1-3отн.} < 0,05$; $p_{1-3абс.} < 0,05$). Относительный и абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов через 82-90 дней достоверно ниже в группе С, чем в группе В ($p_{СЗ-В3отн.} < 0,05$; $p_{СЗ-В3абс.} < 0,001$).

6. Относительный уровень $CD203c^+CD63^+$ и $CD203c^+IgE^+$ базофилов статистически значимо снижался после КВЧ-терапии ($p_{CD203c+CD63+1-2отн.} < 0,01$; $p_{CD203c+IgE+1-2отн.} < 0,05$). Статистически значимое снижение абсолютного уровня $CD203c^+IgE^+$ базофилов установлено через 82-90 дней от начала терапии ($p_{1-3абс.} < 0,05$). Сравнивая показатели фенотипа базофилов в обеих группах установлено, что относительный уровень $CD203c^+CD63^+$ базофилов статистически значимо ниже в группе С через 12-15 и 82-90 дней в сравнении с группой В ($p_{С2-В2отн.} < 0,05$; $p_{СЗ-В3отн.} < 0,05$). Относительный уровень базофилов, несущих $CD203c^+IgE^+$ рецептор, в группе С через 82-90 дней достоверно ниже в сравнении с группой пациентов, получавших базисное лечение ($p_{СЗ-В3отн.} < 0,05$).

7. У детей с бронхиальной астмой выявлена следующая динамика фенотипа эозинофилов. Установлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов на 12-15 день от начала исследования ($p_{1-2отн.} < 0,05$; $p_{1-2абс.} < 0,01$). Через 82-90 дней сохранялось достоверное снижение относительного уровня эозинофилов ($p_{1-3отн.} < 0,05$). Уровень эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор, достоверно ниже после проведения КВЧ-терапии в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-2} < 0,05$). Относительный и абсолютный уровень $CD23^+IgE^+$ эозинофилов статистически значимо снижался через 12-15 дней, после КВЧ-терапии, а также через 82-90 дней от начала исследования ($p_{1-2отн.} < 0,05$; $p_{1-3отн.} < 0,05$; $p_{1-2абс.} < 0,05$; $p_{1-3абс.} < 0,05$). В группе детей, где наряду с базисной терапией, проводилась КВЧ-терапия, относительный и абсолютный уровень эозинофилов через 12-15 дней статистически значимо ниже, чем в группе В ($p_{С2-В2отн.} < 0,01$; $p_{С2-В2абс.} < 0,001$). Уровень эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор, в группе В через 12-15 дней статистически значимо выше, чем в группе С ($p_{С2-В2абс.} < 0,01$). Относительный и абсолютны уровень эозинофилов, несущих $CD23^+IgE^+$ рецептор, статистически значимо ниже в группе С, как через 12-15 дней, так и через 82-90 дней от начала исследования ($p_{С2-В2отн.} < 0,05$; $p_{СЗ-В3отн.} < 0,001$; $p_{С2-В2абс.} < 0,05$; $p_{СЗ-В3абс.} < 0,01$).

8. Уровень IgE -антител к клещу постельному, шерсти кошки и собаки, а также к пищевым аллергенам (яичный белок, молоко коровье) статистически значимо снижался в группе С при повторном определении, через 82-90 дней от начала терапии ($p > 0,05$).

ГЛАВА 7

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАЗВУКА С АУТОСЕРОТЕРАПИЕЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

7.1 Изменение иммунологических показателей после аутосеротерапии у детей с атопической бронхиальной астмой

Комбинирование ультразвукового воздействия с аутосеротерапией основано на полученных нами предварительных результатах. Учитывая, что в литературе представлены данные о клинической эффективности аутосеротерапии, целью нашего исследования стало изучение показателей иммунного статуса после проведения этого метода лечения [100, 151]. Предварительно было обследовано 19 детей с атопической бронхиальной астмой (группа D). Проводилось определение показателей иммунного статуса до и после проведения аутосеротерапии. До начала исследования пациенты группы D сопоставимы по полу и возрасту с детьми группы сравнения (группа В) (таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Группы детей с бронхиальной астмой, включенных в обследование (Ме [25%; 75%])

Показатели	Группа D, (n=19)	Группа В, (n=32)
Возраст, г	9,50 [7,50; 12,00]	10,00 [7,00; 14,00]
Пол, м/ж	12/7	18/14

Изучая фенотип лимфоцитов, установлена статистически значимая динамика относительного и абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов ($p_{1-3отн} < 0,05$; $p_{1-3абс} < 0,05$), через 82-90 дней уровень этих клеток снижался. Абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов достоверно выше при определении этого показателя через 82-90 дней ($p_{1-3абс} < 0,05$). Сравнивая полученные после проведения аутосеротерапии результаты с фенотипом лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой, получавших только базисную терапию, выявлены следующие особенности. Относительный уровень $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов, а также абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов через 82-90 дней статистически значимо ниже в группе D в сравнении с группой В ($p_{D3-B3отн} < 0,05$; $p_{D3-B3абс} < 0,05$) (таблица 7.2).

Таблица 7.2 – Показатели популяций лимфоцитов у детей с атопической бронхиальной астмой после аутосеротерапии (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа D (n=19)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
лейкоциты, $\times 10^9$	7,23 [6,45; 8,30]	6,50 [5,55; 7,90]	7,06 [6,10; 8,20]	7,10 [6,60; 8,30]	7,60 [6,90; 8,20]	7,20 [6,00; 7,60]	
лимфоциты, %	40,00 [32,00; 47,00]	42,00 [33,00; 49,00]	41,00 [35,00; 45,00]	46,00 [42,00; 51,00]	37,00 [31,00; 42,00]	38,00 [35,00; 43,00]	$p_{D2-3} < 0,01$
лимфоциты, $\times 10^9$	2,79 [2,43; 3,45]	2,52 [2,11; 3,48]	2,66 [2,38; 3,24]	3,29 [2,62; 3,89]	2,79 [2,36; 3,20]	2,66 [2,10; 2,96]	
CD3 ⁺ , %	77,20 [73,60; 78,10]	76,30 [73,40; 79,90]	76,20 [74,40; 79,60]	75,60 [68,90; 77,10]	77,20 [74,10; 80,20]	74,80 [70,70; 77,10]	
CD3 ⁺ , кл/мл	2,04 [1,84; 2,66]	1,87 [1,54; 2,83]	1,95 [1,85; 2,43]	2,38 [1,79; 3,08]	1,96 [1,84; 2,38]	1,92 [1,69; 2,23]	
CD4 ⁺ , %	41,80 [37,30; 47,00]	41,90 [36,60; 46,50]	42,30 [39,00; 47,20]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	
CD4 ⁺ , кл/мл	1,11 [0,94; 1,41]	1,06 [0,83; 1,52]	1,17 [0,99; 1,39]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	1,00 [0,70; 1,50]	0,80 [0,40; 2,30]	0,40 [0,20; 0,80]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	$p_{D1-3} < 0,05$; $p_{B1-3} < 0,05$; $p_{D3-B3\text{отн}} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	34,50 [18,20; 52,29]	21,30 [9,49; 77,97]	10,66 [7,50; 22,96]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	$p_{D1-3} < 0,05$;
CD19 ⁺ , %	13,70 [12,90; 15,00]	14,30 [12,30; 15,90]	14,10 [13,50; 15,90]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 7,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	406,77 [321,02; 525,25]	361,53 [279,89; 557,23]	395,28 [333,79; 463,45]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,50; 481,60]	$p_{B1-2} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , % от	19,10 [11,80; 43,40]	17,20 [11,30; 35,50]	31,10 [16,10; 47,10]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	

CD19 ⁺ лимфо- цитов							
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ кл/мкл	86,86 [52,48; 168,83]	62,81 [42,58; 135,53]	113,34 [73,17; 185,27]	98,54 [64,09; 157,52]	128,21 [68,48; 251,95]	178,26 [121,89 ; 234,81]	pD2- 3<0,05; рв1- 3<0,05; pD3-в3абс <0,05

В динамике фенотипа базофилов у детей после проведения ауто-серотерапии установлено статистически значимое снижение уровня CD203c⁺ базофилов через 82-90 дней от начала исследования (p_{1-забс} <0,05). Зафиксировано достоверное снижение абсолютного уровня CD203c⁺CD63⁺ при третьем определении (p_{1-забс} <0,01). Относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов в группе D через 82-90 дней статистически значимо ниже в сравнении с группой В (pD3-в3отн <0,05) (таблица 7.3).

Таблица 7.3 – Сравнительные показатели фенотипа базофилов у детей с бронхиальной астмой после аутосеротерапии (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа D (n=19)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий меж- ду группами
	До ле- чения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До ле- чения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
CD203c ⁺ , базофилы, кл/мкл	5,00 [3,00; 8,00]	3,00 [2,00; 5,00]	3,00 [3,00; 4,00]	4,00 [3,00; 5,00]	5,00 [3,00; 6,00]	3,00 [2,00; 3,00]	pD1-3<0,05
CD203c ⁺ CD63 ⁺ % среди CD203c ⁺ базофилов	64,60 [50,90; 86,40]	76,20 [48,90; 88,20]	63,80 [51,90; 79,20]	66,70 [52,80; 74,60]	81,80 [58,30; 89,50]	85,70 [77,80; 88,60]	pD3-в3отн. <0,05
CD203c ⁺ CD63 ⁺ кл/мкл	2,77 [1,73; 5,37]	2,65 [1,57; 3,61]	1,92 [1,42; 2,46]	2,24 [1,67; 2,70]	2,89 [1,68; 4,82]	2,38 [1,30; 2,64]	pD1-3<0,01
CD203c ⁺ IgE ⁺ % среди CD203c ⁺ базофилов	32,50 [27,30; 46,20]	26,70 [18,80; 46,70]	32,30 [22,20; 40,70]	39,50 [22,50; 47,70]	31,60 [24,50- 46,30]	40,00 [32,70; 45,70]	
CD203c ⁺ IgE кл/мкл	1,58 [0,75; 3,37]	1,03 [0,78; 1,70]	0,89 [0,57; 1,37]	1,58 [0,69; 2,03]	1,58 [0,92; 2,21]	1,20 [0,79; 1,47]	

После аутосеротерапии установлено незначительное повышение абсолютного уровня эозинофилов, но затем, через 82-90 дней показатель статистически значимо отличался от исходного уровня ($p_{1-3абс} < 0,05$). Выявлено достоверное снижение уровня эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор ($p_{1-3абс} < 0,01$). В тоже время установлено увеличение относительного уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор через 82-90 дней ($p_{2-3отн} < 0,05$ $p_{1-3отн} < 0,05$). В тоже время через 12-15 относительный уровень этого показателя в группе D статистически значимо выше, чем в группе В ($p_{D2-B2отн} < 0,05$) (таблица 7.4).

Таблица 7.4 – Сравнительные показатели фенотипа эозинофилов у детей с бронхиальной астмой после аутосеротерапии (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа D (n=19)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
эозинофилы, %	6,00 [3,00; 8,00]	5,00 [4,00; 10,00]	5,00 [3,00; 7,00]	9,00 [4,00; 11,00]	6,00 [6,00; 10,00]	6,00 [5,00; 8,00]	
эозинофилы, кл/мкл	415,00 [156,00 ; 690,00]	420,00 [242,80; 584,00]	322,50 [220,00 ; 516,00]	629,10 [248,0; 754,0]	556,00 [378,00; 700,00]	432,00 [384,00; 576,00]	$p_{D2-3} < 0,05$; $p_{D1-3} < 0,05$
FcεRI ⁺ эозинофилы, кл/мкл	430,00 [300,00 ; 710,00]	420,00 [240,00; 630,00]*	330,00 [230,00 ; 520,00]	630,00 [250,00 ; 750,00]	560,00 [380,00; 690,00]	430,00 [380,00; 580,00]	$p_{D1-3} < 0,01$
CD23 ⁺ IgE ⁺ , % среди эозинофилов	51,20 [35,40; 66,90]	58,20 [34,40; 63,20]	70,50 [47,70; 78,70]	46,60 [29,60; 69,50]	77,70 [58,90; 82,70]	69,00 [64,60; 87,00]	$p_{D2-3} < 0,05$; $p_{D1-3} < 0,05$; $p_{B1-3} < 0,05$; $p_{D2-B2отн} < 0,05$
CD23 ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	246,38 [120,90 ; 353,56]	179,49 [126,35; 319,68]	200,66 [132,31 ; 316,61]	172,36 [120,98 ; 426,65]	280,29 [219,12; 508,61]	296,59 [279,07; 375,24]	

7.2 Влияние ультразвука на показатели иммунного статуса у детей с бронхиальной астмой

В литературе представлены данные об использовании ультразвука с целью иммунокоррекции, а также установлена клиническая эффективность этого метода при бронхиальной астме [5]. В тоже время нет четкой информации о динамике иммунологических показателей, а полученный положительный клинический эффект был кратковременный. Нами обследовано 19 детей с atopической бронхиальной астмой, которые получали ультразвуковую терапию на область селезенки (группа F) (таблица 7.5).

Таблица 7.5 – Группы детей с бронхиальной астмой, включенных в обследование (Me [25%; 75%])

Показатели	Группа А, (n=19)	Группа В, (n=32)
Возраст, г	10,00 [8,00; 13,00]	10,00 [7,00; 14,00]
Пол, м/ж	11/8	18/14

В ходе работы изучены показатели фенотипа лимфоцитов, базофилов и эозинофилов. На 12-15 день установлено статистически значимое снижение абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов ($p_{1-2abс} < 0,05$). При сравнении показателей в двух группах установлено, что уровень абсолютный уровень $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо отличался в группе F как через 12-15 дней, так и через 82-90 дней от начала исследования ($p_{F2-B2abс} < 0,05$; $p_{F3-B3abс} < 0,05$). Установлены статистически значимые отличия при определении относительного уровня $CD19^+$ В-лимфоцитов через 12-15 дней в группе F ($p_{1-2} < 0,05$). Значения $CD19^+$ В-лимфоцитов статистически значимо выше в группе F в сравнении с группой В через 82-90 дней от начала исследования ($p_{F3-B3отн} < 0,05$). Достоверной динамики $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов в группе F не выявлено, тогда как в группе В установлен статистически значимый рост этого показателя через 82-90 дней от начала лечения (таблица 7.6).

Таблица 7.6 – Показатели популяций лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой после ультразвуковой терапии (Me [25%; 75%])

Показатель, едини-	Группа F (n=19)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий
	До лечения	12-15 день	82-90 день	До лечения	12-15 день	82-90 день	

цы из- мере- ния	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	между группа- ми
лейко- циты, $\times 10^9$	8,00 [6,60; 10,20]	7,10 [6,60; 8,20]	8,20 [8,00; 8,70]	7,10 [6,60; 8,30]	7,60 [6,90; 8,20]	7,20 [6,00; 7,60]	P_{F1-2} <0,01
лим- фоци- ты, %	39,50 [29,00; 50,00]	38,50 [32,00; 49,00]	42,00 [38,00; 49,00]	46,00 [42,00; 51,00]	37,00 [31,00; 42,00]	38,00 [35,00; 43,00]	
лим- фоци- ты, $\times 10^9$	3,01 [2,39; 4,36]	3,10 [2,31; 3,69]	3,31 [2,46; 4,90]	3,29 [2,62; 3,89]	2,79 [2,36; 3,20]	2,66 [2,10; 2,96]	
CD3 ⁺ , %	70,95 [69,20; 76,00]	72,50 [69,00; 77,30]	77,90 [68,00; 78,40]	75,60 [68,90; 77,10]	77,20 [74,10; 80,20]	74,80 [70,70; 77,10]	
CD3 ⁺ , кл/мл	2,12 [1,93; 2,92]	2,14 [1,67; 2,48]	2,09 [1,92; 3,54]	2,38 [1,79; 3,08]	1,96 [1,84; 2,38]	1,92 [1,69; 2,23]	
CD4 ⁺ , %	38,65 [36,50; 42,80]	37,85 [33,70; 41,50]	42,10 [37,30; 43,80]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	$P_{F2-B2a6c}$ <0,01
CD4 ⁺ , кл/мл	1,19 [1,01; 1,73]	1,16 [0,81; 1,39]	1,23 [1,23; 1,86]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лим- фоци- тов	0,65 [0,30; 1,10]	0,30 [0,20; 0,70]	0,40 [0,20; 1,10]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	P_{B1-3} <0,05
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мл	14,68 [5,54; 22,55]	8,94 [5,02; 12,88]	10,12 [7,90; 24,90]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	P_{F1-2} <0,05; $P_{F2-B2a6c}$ <0,05; $P_{F3-B3a6c}$ <0,05
CD19 ⁺ , %	14,10 [12,00; 16,10]	15,15 [13,00; 18,50]	12,20 [7,50; 13,40]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 7,60]	P_{F1-2} <0,05; $P_{F3-B3a6c}$ <0,05
CD19 ⁺ , кл/мл	454,79 [282,24; 662,59]	431,08 [328,38; 604,21]	634,40 [148,05; 656,60]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,50; 481,60]	P_{B1-2} <0,05
CD19 ⁺ CD23 ⁺ + % от CD19 ⁺ лим-	34,10 [24,00; 39,40]	31,55 [28,00; 38,60]	32,00 [27,00; 33,70]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	

фоци- тов							
CD19 ⁺	158,77	177,69	203,01	98,54	128,21	178,26	p _{F1-2} 3<0,05
CD23 ⁺	[110,87; 192,24]	[130,37; 206,98]	[87,36; 322,39]	[64,09; 157,52]	[68,48; 251,95]	[121,89; 234,81]	
кЛ/мкл							

Статистически значимое снижение показателей фенотипа базофилов зафиксировано при определении абсолютного уровня CD203c⁺ базофилов ($p_{1-2abс} < 0,05$), а также относительного и абсолютного уровня CD203c⁺CD63⁺ базофилов ($p_{1-2отн} < 0,01$; $p_{1-2абс} < 0,01$). Достоверные отличия выявлены при определении относительного и абсолютного уровня CD203c⁺IgE⁺ базофилов через 12-15 дней от начала исследования ($p_{1-2отн} < 0,05$; $p_{1-2абс} < 0,001$). Сравнивая показатели фенотипа базофилов в двух группах установлено, что уровень CD203c⁺ базофилов достоверно выше через 12-15 дней в группе В ($p_{F2-B2абс} < 0,01$). Относительный и абсолютный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов в группе F статистически значимо ниже при втором определении, чем в группе В ($p_{F2-B2отн} < 0,01$; $p_{F2-B2абс} < 0,001$) (таблица 7.7).

Таблица 7.7 – Сравнительные показатели фенотипа базофилов у детей с бронхиальной астмой после ультразвуковой терапии (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа F (n=19)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий меж- ду группами
	До ле- чения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До ле- чения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
CD203c ⁺ , базофилы, кЛ/мкл	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [2,00; 3,00]	3,00 [3,00; 5,00]	4,00 [3,00; 5,00]	5,00 [3,00; 6,00]	3,00 [2,00; 3,00]	$p_{F1-2} < 0,05$; $p_{F2-B2абс} < 0,01$
CD203c ⁺ CD63 ⁺ % среди CD203c ⁺ базофилов	68,10 [56,60; 75,00]	44,70 [27,00; 69,20]	61,50 [47,60; 81,30]	66,70 [52,80; 74,60]	81,80 [58,30; 89,50]	85,70 [77,80; 88,60]	$p_{F1-2} < 0,01$; $p_{F2-B2отн} < 0,01$
CD203c ⁺ CD63 ⁺ кЛ/мкл	2,26 [1,43; 2,81]	0,87 [0,68; 1,40]	3,81 [2,44; 4,21]	2,24 [1,67; 2,70]	2,89 [1,68; 4,82]	2,38 [1,30; 2,64]	$p_{F1-2} < 0,01$; $p_{F2-B2абс} < 0,001$
CD203c ⁺ IgE ⁺ % среди CD203c ⁺ базофилов	38,55 [26,70; 54,60]	26,25 [14,70; 40,50]	47,40 [15,40; 60,20]	39,50 [22,50; 47,70]	31,60 [24,50- 46,30]	40,00 [32,70; 45,70]	$p_{F1-2} < 0,05$
CD203c ⁺ IgE ⁺ кЛ/мкл	1,23 [0,75; 1,73]	0,41 [0,28; 0,86]	2,41 [0,46; 3,79]	1,58 [0,69; 2,03]	1,58 [0,92; 2,21]	1,20 [0,79; 1,47]	$p_{F1-2} < 0,001$; $p_{F2-B2абс} < 0,001$

Анализируя фенотип эозинофилов установлено, что на 12-15 день наблюдалось статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов ($p_{1-2отн} < 0,01$; $p_{1-2абс} < 0,001$), а также эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор ($p_{1-2абс} < 0,001$) в группе F. При сравнении этих показателей с группой В, при втором определении наблюдались статистически значимые различия между группами. После проведения ультразвуковой терапии относительный и абсолютный уровень эозинофилов достоверно ниже в группе F в сравнении с группой В ($p_{F2-B2отн} < 0,01$; $p_{F2-B2абс} < 0,01$). Статистически значимые различия между группами установлены и при определении абсолютного уровня эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, при втором определении ($p_{F2-B2} < 0,01$) (таблица 7.8).

Таблица 7.8 – Сравнительные показатели фенотипа эозинофилов у детей с бронхиальной астмой после ультразвуковой терапии (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа F (n=19)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
эозинофилы, %	6,00 [4,00; 8,00]	5,00 [3,00; 6,00]	5,00 [2,00; 6,00]	9,00 [4,00; 11,00]	6,00 [6,00; 10,00]	6,00 [5,00; 8,00]	$p_{F1-2} < 0,01$; $p_{F2-B2отн} < 0,01$
эозинофилы, кл/мкл	470,75 [330,00; 660,00]	318,00 [255,00; 430,00]	376,00 [164,00; 480,00]	629,10 [248,0; 754,0]	556,00 [378,00; 700,00]	432,00 [384,00; 576,00]	$p_{F1-2} < 0,001$; $p_{F2-B2абс} < 0,01$
FcεRI ⁺ эозинофилы, кл/мкл	470,00 [300,00; 620,00]	300,00 [190,00; 460,00]	320,00 [160,00; 480,00]	630,00 [250,00; 750,00]	560,00 [380,00; 690,00]	430,00 [380,00; 580,00]	$p_{F1-2} < 0,01$; $p_{F2-B2абс} < 0,01$
CD23 ⁺ IgE ⁺ , % среди эозинофилов	70,30 [58,90; 76,60]	73,70 [57,00; 91,10]	84,10 [73,60; 85,00]	46,60 [29,60; 69,50]	77,70 [58,90; 82,70]	69,00 [64,60; 87,00]	$p_{B1-3} < 0,05$
CD23 ⁺ IgE ⁺ , кл/мкл	347,46 [189,52; 507,28]	234,25 [132,08; 355,29]	316,22 [112,01; 353,28]	172,36 [120,98; 426,65]	280,29 [219,12; 508,61]	296,59 [279,07; 375,24]	$p_{F1-2} < 0,01$

Следует отметить, что ультразвуковая терапия приводила к быстрой динамике показателей фенотипа базофилов и эозинофилов, однако через 82-90 дней относительный и абсолютный уровень $CD203c^+CD63^+$ и $CD203c^+IgE^+$ базофилов возвращался к исходному уровню. После проведения аутосеротерапии статистически значимая динамика абсолютного уровня $CD203c^+CD63^+$ базофилов установлена только через 82-90 дней, аналогичная динамика выявлена и в отношении относительного и абсолютного уровня эозинофилов и эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор. Полученные результаты дали основание для комбинации этих методов с целью повышения клинико-иммунологического эффекта, пролонгирования полученного результата.

7.3 Динамика клинической картины после использования ультразвука в сочетании с аутосеротерапией у детей с atopической бронхиальной астмой

В группу пациентов, где проводилось наряду с базисным лечением, аутосеротерапия в сочетании с ультразвуковым лечением, включено 32 ребенка с atopической бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет (группа Е). Группу сравнения составили 32 ребенка с аналогичным диагнозом, получавших только базисное лечение (группа В). Группы детей, включенных в обследование, сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$) (таблица 7.10).

Таблица 7.10 – Группы детей с бронхиальной астмой, включенных в обследование (Me [25%; 75%])

Показатели	Группа Е, (n=32)	Группа В, (n=32)
Возраст, г	10,00 [8,00; 14,00]	10,00 [7,00; 14,00]
Пол, м/ж	19/13	18/14

Примечание: n – количество пациентов в группе

При проведении лечения пациентов в группе Е использовали Инструкцию по применению МЗ РБ «Метод лечения бронхиальной астмы у детей» № 008-0118 от 16.03.2018г. Использовали аппарат ультразвуковой терапии, работающий на частоте 880 кГц (1000 кГц) в импульсном режиме, мощностью 0,2 Вт/см².

Анализируя частоту приступов установлено, что в группе Е наблюдалось статистически значимое снижение приступов как через 1 месяц, так и через 3 месяца от начала лечения ($p_{1-2} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,0001$). В группе В количество бронхообструкций также статистически значимо снижалось в ходе исследования ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$). Однако при сравнении показателей в обеих группах между со-

бой, в группе Е количество бронхообструкций достоверно ниже через 1 и 3 месяца в сравнении с группой В ($p_{Е2-В2}<0,05$; $p_{Е3-В3}<0,05$). Через 6 месяцев количество бронхообструкций в группе Е продолжало снижаться ($p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,05$), статистически значимые различия установлены между группой Е и группой В ($p_{Е4-В4}<0,00001$) (таблица 7.11).

Таблица 7.11 – Динамика частоты бронхообструкций у детей с atopической бронхиальной астмой после проведенного лечения

Группы детей с бронхиальной астмой	Частота бронхообструкций ($M\pm s$)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа Е (n=32)	2,50±0,88	1,41±0,62	1,15±0,57	0,91±0,47	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,0001$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,05$
Группа В (n=32)	2,23±1,11	1,86±0,83	1,55±0,67	1,73±0,63	$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Достоверность отличий между группами	$p_{Е1-В1}>0,05$	$p_{Е2-В2}<0,05$	$p_{Е3-В3}<0,05$	$p_{Е4-В4}<0,00001$	

Примечание: n – количество пациентов в группе

До начала исследования частота применения ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов (Сальбутамол, Вентолин, Беротек) за последние 4 недели статистически значимо не отличалась в группах ($p_{Е1-В1}>0,05$). Через 1 месяц от начала лечения установлено статистически значимое снижение этого показателя в группе Е ($p_{1-2}<0,0001$). Достоверные отличия установлены и через 3 и 6 месяцев от начала лечения ($p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,0001$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,01$). Частота применения короткодействующих β_2 -агонистов у детей, получавших только базисную терапию, снижалась через 1 и 3 месяца ($p_{1-2}<0,05$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$). При сравнении показателей в двух группах, в группе Е частота использования этих лекарственных средств статистически значимо ниже, чем в группе В через 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии ($p_{Е2-В2}<0,01$; $p_{Е3-В3}<0,05$; $p_{Е4-В4}<0,00001$) (таблица 7.12).

Таблица 7.12 – Потребность детей с бронхиальной астмой в ингаляциях короткодействующих β_2 -агонистов

Группы детей с бронхиальной астмой	Количество доз короткодействующих β_2 -агонистов ($M \pm s$)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа Е (n=32)	3,19 \pm 1,12	1,63 \pm 1,01	1,31 \pm 0,64	0,97 \pm 0,18	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,0001$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,01$
Группа В (n=32)	2,76 \pm 0,89	2,52 \pm 0,81	1,81 \pm 0,81	2,19 \pm 0,93	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,05$;
Достоверность отличий между группами	$p_{E1-V1} > 0,05$	$p_{E2-V2} < 0,01$	$p_{E3-V3} < 0,05$	$p_{E4-V4} < 0,00001$	

Примечание: n – количество пациентов в группе

Анализируя базисную терапию у детей, получавших ультразвуковое лечение в сочетании с аутосеротерапией, установлено, что через 3 месяца от начала исследования отмена и-ГКС стала возможной у 25 пациентов, 7 детей продолжили прием в прежней дозе. Через 6 месяцев у 5 пациентов базисная терапия прекращена в связи с отсутствием приступов. В группе Е не потребовалось увеличение дозы и-ГКС, а также назначения второго препарата в качестве базисной терапии. В группе В через 3 месяца от начала исследования 16 пациентам отменили прием и-ГКС. Через 6 месяцев еще 6 детям отменили базисную терапию, однако у 2 пациентов, не получавших базисную терапию, увеличилось количество эпизодов бронхообструкций, ухудшились показатели функции внешнего дыхания. Это послужило причиной назначения и-ГКС. Таким образом, количество детей, нуждающихся в базисной терапии через 6

месяцев от начала лечения в группе В статистически значимо выше, чем в группе Е ($p < 0,05$) (рисунок 7.1).

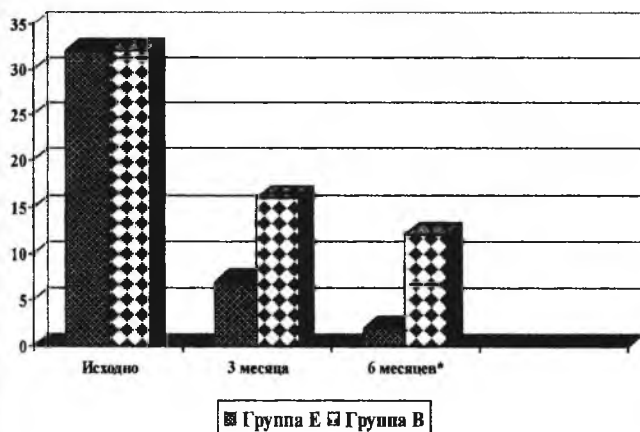


Рисунок 7.1 – Динамика применения базисной терапии (и-ГКС), у детей с бронхиальной астмой

В группе Е у детей 6-11 лет в течение 6 месяцев наблюдалось повышение уровня контроля над бронхиальной астмой ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,0001$; $p_{3-4} < 0,01$). При сравнении с показателями в группе В установлены статистически значимые различия через 1 и 6 месяцев ($p_{с-аст2} < 0,05$; $p_{с-аст4} < 0,001$). Для детей 12 лет и старше улучшение контроля установлено в двух группах, как через 1 месяц, так и через 3 и 6 месяцев ($p < 0,01$). Однако уровень контроля в группе Е достоверно выше через 1 месяц в сравнении с показателем в группе В ($p_{аст2} < 0,05$). Аналогичные результаты получены и через 3 и 6 месяцев, статистически значимые различия сохранялись между группами ($p_{аст3} < 0,01$; $p_{аст4} < 0,00001$) (таблица 7.13).

Таблица 7.13 – Результаты АСТ-теста у детей с бронхиальной астмой после проведенного лечения

	Сумма результата теста по контролю над астмой в баллах (АСТ, С-АСТ) ($M \pm s$)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа Е 6-11 лет ($n=13$)	21,62 \pm 2,96	24,15 \pm 1,41	25,85 \pm 1,21	26,77 \pm 0,44	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$;

					$p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,0001$; $p_{3-4} < 0,01$
Группа Е 12-18 лет (n=19)	20,42±1,54	22,26±1,05	24,05±0,78	24,79±0,42	$p_{1-2} < 0,00001$; $p_{2-3} < 0,00001$; $p_{1-3} < 0,000001$; $p_{1-4} < 0,000001$; $p_{2-4} < 0,00001$; $p_{3-4} < 0,001$
Группа В 6-11 лет (n=12)	21,67±1,50	22,92±1,17	25,17±1,53	24,75±1,77	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,00001$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} > 0,05$
Группа В 12-18 лет (n=20)	20,62±1,66	21,48±1,03	23,14±0,96	22,91±1,34	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,000001$; $p_{1-3} < 0,000001$; $p_{1-4} < 0,00001$; $p_{2-4} < 0,0001$; $p_{3-4} > 0,05$
Досто- верность отличий между группами	$p_{ACT1} > 0,05$ $p_{с-ACT1} > 0,05$	$p_{ACT2} < 0,05$ $p_{с-ACT2} < 0,05$	$p_{ACT3} < 0,01$ $p_{с-ACT3} > 0,05$	$p_{ACT4} < 0,000$ 01 ; $p_{с-ACT4} < 0,001$	

7.4 Изменение результатов инструментальных и лабораторных исследований после использования ультразвука в сочетании с аутосеротерапией у детей с атопической бронхиальной астмой

Изучая функцию внешнего дыхания, сравнивали показатели ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, выраженные в процентах от должных величин. Статистически значимая динамика установлена при определении ОФВ₁, к 82-90 дню от начала исследования группе Е

значения увеличились ($p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,01$). При определении соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, индекса Тифно, достоверные отличия выявлены уже через 27-34 дня ($p_{1-2}<0,00001$), что сохранилось и к 82-90 дню от начала исследования ($p_{1-3}<0,00001$) (таблица 7.14).

Таблица 7.14 – Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов с атопической бронхиальной астмой (Ме [25%; 75%])

Критерий (% от должных величин)	Дни обследования	Группа Е (n=32)	Группа В (n=32)
ОФВ ₁	1 день	88,00 [80,00; 97,50]	86,50 [80,00; 90,00]
	27-34 дня	99,00 [90,50; 102,50]	91,00 [82,00; 101,00]
	82-90 день	97,00 [88,50; 100,00]	90,00 [85,00; 98,00]*
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-3}<0,01$ $p_{1-2}<0,01$	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	1 день	81,00 [77,50; 86,00]	83,00 [79,00; 87,00]
	27-34 дня	89,00 [85,00; 92,00]	85,00 [83,00; 92,00]*
	82-90 день	88,00 [85,00; 92,90]	86,00 [80,00; 92,00]
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-2}<0,00001$ $p_{1-3}<0,00001$	$p_{1-2}<0,05$
МОС ₂₅	1 день	78,50 [69,50; 90,50]	72,00 [66,00; 86,00]
	27-34 дня	86,50 [79,00; 94,50]	78,00 [63,00; 90,00]*
	82-90 день	86,50 [79,00; 100,50]	88,00 [72,00; 97,00]
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-3}<0,0001$ $p_{1-2}<0,01$	$p>0,05$
МОС ₅₀	1 день	79,00 [68,00; 89,50]	73,00 [59,00; 87,00]
	27-34 дня	87,00 [79,50; 94,50]	81,00 [68,00; 86,00]*
	82-90 день	90,50 [85,00; 99,00]	83,00 [61,00; 99,00]*
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-3}<0,00001$ $p_{2-3}<0,01$ $p_{1-2}<0,001$	$p>0,05$
МОС ₇₅	1 день	69,00 [59,00; 87,50]	68,00 [64,00; 80,00]
	27-34 дня	84,50 [79,00; 92,00]	79,00 [66,00; 91,00]*
	82-90 день	88,00 [83,50; 95,50]	90,00 [69,00; 96,00]*
Достоверность различий внутри группы		$p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-2}<0,01$	$p_{1-3}<0,05$

Примечание: * – достоверные различия между группами с $p<0,05$

Статистически значимое повышение МОС₂₅ зафиксировано во втором и третьем определении в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-3} < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,01$). При определении МОС₅₀ статистически значимые отличия установлены на 27-34 день от начала исследования, а также через 82-90 дней ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} < 0,01$). Увеличение МОС₇₅ зафиксировано в течение трех месяцев исследования, выявлены статистически значимые отличия между исходным уровнем и показателями, полученными при втором и третьем определении ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,01$). При сопоставлении результатов спирометрии в группе Е с показателями в группе В выявлено, что на 27-34 день статистически значимые отличия установлены при определении ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ ($p < 0,05$). Через 82-90 дней достоверные отличия сохранялись между ОФВ₁, МОС₅₀ и МОС₇₅ ($p < 0,05$) (таблица 7.14).

Статистически значимых отличий при определении уровня лейкоцитов, относительного и абсолютного уровня лимфоцитов в обеих группах детей, включенных в исследование, не установлено ($p > 0,05$). Статически значимые различия между группами выявлены при определении относительного уровня CD3⁺ Т-лимфоцитов через 82-90 дней от начала лечения, уровень этого показателя в группе Е достоверно выше, чем в группе В ($p_{ЕЗ-ВЗотн} < 0,05$). Достоверных отличий и в динамике таких показателей, как абсолютный уровень CD3⁺ Т-лимфоцитов, так и в динамике относительного и абсолютного уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов не установлено ($p > 0,05$). В группе Е относительный и абсолютный уровень лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD4⁺CD25⁺ рецептор, статистически значимо отличался через 12-15 дней от начала исследования в сравнении с исходным показателем ($p_{1-2отн} < 0,05$; $p_{1-2абс} < 0,05$). В группе пациентов, получавших ультразвук в сочетании с аутосеротерапией абсолютный уровень этого показателя достоверно ниже, чем в группе В при втором определении ($p_{Е2отн} < 0,05$) (таблица 7.15).

Относительный и абсолютный уровень CD19⁺ В-лимфоцитов статистически значимо не отличался в течение трех месяцев в группе Е, а также между группами ($p > 0,05$). Определяя относительный уровень клеток, несущих CD19⁺CD23⁺⁺ рецептор, установлено, что у детей в группе Е этот показатель составил 21,85% [14,25; 55,35], статистически значимый рост этого показателя установлен через 12-15 дней, после проведения ультразвукового лечения в сочетании с аутосеротерапией ($p_{1-2отн} < 0,05$). Аналогичная динамика установлена и при определении абсолютного уровня этого показателя ($p_{1-2абс} < 0,05$). Относительный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов статистически значимо отличался через 12-15 дней в группе Е от величины установленной в группе В ($p_{Е2отн} < 0,05$). Абсолютный уровень этого показателя имел достоверные отличия между группами через 82-90 дней ($p_{ЕЗ-ВЗабс} < 0,05$) (таблица

7.15).

Таблица 7.15 - Показатели популяций лимфоцитов у детей с atopической бронхиальной астмой после сочетанного применения ультразвука с аутосеротерапией (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа Е (n=32)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
лейкоциты, $\times 10^9$	7,55 [6,40-8,25]	6,80 [5,69-7,60]	6,80 [5,55-8,60]	7,10 [6,60-8,30]	7,60 [6,90-8,20]	7,20 [6,00-7,60]	
лимфоциты, %	39,00 [33,00-44,5]	44,00 [31,50-48,0]	44,00 [35,00-47,0]	46,00 [42,00-51,00]	37,00 [31,00-42,00]	38,00 [35,00-43,00]	
лимфоциты, $\times 10^9$	2,73 [2,42-2,96]	2,66 [1,96-3,74]	2,87 [2,38-3,57]	3,29 [2,62-3,89]	2,79 [2,36-3,20]	2,66 [2,10-2,96]	
CD3 ⁺ , %	77,15 [72,25-77,85]	77,65 [73,45-80,20]	77,70 [73,70-79,60]	75,60 [68,90-77,10]	77,20 [74,10-80,20]	74,80 [70,70-77,10]	PE3-B3отн. <0,05
CD3 ⁺ , кл/мл	2,01 [1,82-2,32]	2,02 [1,53-2,82]	2,24 [1,85-2,71]	2,38 [1,79-3,08]	1,96 [1,84-2,38]	1,92 [1,69-2,23]	
CD4 ⁺ , %	41,15 [38,40-47,25]	43,45 [39,45-49,60]	40,70 [39,00-44,50]	40,20 [38,10-47,60]	41,80 [40,50-47,00]	39,80 [36,50-43,60]	
CD4 ⁺ , кл/мл	1,09 [0,91-1,29]	1,15 [0,82-1,62]	1,13 [1,01-1,39]	1,34 [0,99-1,65]	1,20 [0,94-1,33]	0,97 [0,91-1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	1,00 [0,20-1,35]	0,45 [0,20-0,75]	0,40 [0,30-1,30]	1,70 [0,30-1,80]	0,80 [0,30-1,30]	0,60 [0,50-0,90]	PE1-2<0,05; PB1-3<0,05
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	16,87 [5,71-35,03]	10,96 [5,47-21,21]	13,42 [8,71-22,96]	47,12 [11,66-63,11]	27,30 [11,07-41,54]	23,31 [18,52-32,56]	PE1-2<0,05; PE2-B2абс. <0,05
CD19 ⁺ , %	13,35 [12,75-15,30]	13,80 [12,80-15,85]	13,70 [13,40-15,50]	13,60 [12,90-14,20]	13,20 [11,60-15,00]	15,70 [13,50-17,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	362,17 [301,00-468,76]	382,01 [243,80-577,04]	406,93 [316,54-667,58]	469,77 [399,94-667,58]	468,31 [265,72-532,90]	381,84 [342,50-481,60]	PB1-2<0,05
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , % от CD19 ⁺	21,85 [14,25-55,35]	46,55 [37,85-54,75]	28,60 [16,20-49,50]	19,65 [13,70-40,00]	30,30 [8,40-43,40]	32,10 [24,60-55,70]	PE1-2<0,05; PE2-B2отн. <0,05

лимфоциты							
CD19+	88,248	167,33	111,07	98,54	128,21	178,26	$p_{E1-2} < 0,05$;
CD23++	[42,79-	[113,18	8	[64,09-	[68,48-	[121,89	$p_{B1-3} < 0,05$;
кл/мкл	183,20]	-	[65,92-	157,52]	251,95]	-	$p_{A3-B3abc} < 0,05$
		250,71]	180,66]			234,81]	

При определении уровня CD203c⁺ базофилов в группе Е установлены статистически значимые различия через 82-90 дней в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-3abc} < 0,05$), а также достоверные отличия установлены в динамике относительного уровня CD203c⁺CD63⁺ базофилов при втором и третьем определении в сравнении с предыдущими показателями ($p_{1-3отн} < 0,05$; $p_{2-3отн} < 0,01$). Установлено достоверное снижение этих клеток. Статистически значимое снижение выявлено и при определении абсолютного уровня CD203c⁺CD63⁺ базофилов в группе Е через 82-90 дней в сравнении с исходным уровнем ($p_{1-3abc} < 0,01$; $p_{2-3abc} < 0,01$). Абсолютный уровень CD203c⁺IgE⁺ базофилов статистически значимо снижался через 82-90 дней от начала исследования в группе Е в сравнении с уровнем этого показателя при втором определении ($p_{2-3abc} < 0,05$). При сравнении показателей в двух группах между собой установлено, что относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов статистически значимо ниже в группе Е в сравнении с группой В через 82-90 дней ($p_{E-B3отн} < 0,05$) (таблица 7.16).

Таблица 7.16 – Сравнительные показатели фенотипа базофилов у детей с atopической бронхиальной астмой после применения ультразвука с аутосеротерапией (Ме [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа Е (n=32)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До лечения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
CD203c ⁺ , базофилы, кл/мкл	5,00 [3,00; 7,00]	4,00 [2,50; 4,00]	3,00 [2,00; 3,00]	4,00 [3,00; 5,00]	5,00 [3,00; 6,00]	3,00 [2,00; 3,00]	$p_{E1-3} < 0,05$
CD203c ⁺ CD63 ⁺ % среди CD203c ⁺ базофилов	86,10 [59,55-90,80]	87,30 [79,55-92,75]	63,60 [51,90-69,20]*	66,70 [52,80; 74,60]	81,80 [58,30; 89,50]	85,70 [77,80; 88,60]	$p_{E1-3} < 0,05$; $p_{E2-3} < 0,01$; $p_{E-B3отн} < 0,05$;
CD203c ⁺ CD63 ⁺ кл/мкл	3,85 [2,33-6,20]	3,10 [1,88-3,69]	1,60 [1,27-2,36]	2,24 [1,67; 2,70]	2,89 [1,68; 4,82]	2,38 [1,30; 2,64]	$p_{E1-3} < 0,01$; $p_{E2-3} < 0,01$
CD203c ⁺	36,05	49,40	32,30	39,50	31,60	40,00	

IgE ⁺ % среди CD203c ⁺ базофилов	[27,90- 47,55]	[30,25- 60,35]	[26,20- 42,70]	[22,50; 47,70]	[24,50- 46,30]	[32,70; 45,70]	
CD203c ⁺ IgE ⁺ кл/мкл	1,67 [0,84- 5,06]	1,68 [1,03- 2,13]	0,80 [0,51- 1,28]	1,58 [0,69; 2,03]	1,58 [0,92; 2,21]	1,20 [0,79; 1,47]	p _{E2-3} <0,05

Относительный и абсолютный уровень эозинофилов в группе Е статистически значимо ниже через 12-15 дней, в сравнении с группой В (p_{E2-B2отн.}<0,05; p_{E2-B2абс.}<0,05). В группе Е статистически значимое снижение абсолютного уровня эозинофилов установлено при третьем определении в сравнении с исходным уровнем (p_{1-3абс.}<0,05). Уровень FcεRI⁺ эозинофилов в группе Е снижался после проведенного лечения к 82-90 дню (p_{1-3абс.}<0,05), статистически значимые отличия установлены между группами через 12-15 дней от начала исследования (p_{E2-B2абс.}<0,05) (таблица 7.17).

Статистически значимые отличия в динамике относительного и абсолютного уровня CD23⁺IgE⁺ эозинофилов в группе Е установлены через 12-15 дней от начала исследования (p_{1-2отн.}<0,05; p_{1-2абс.}<0,05). Достоверные отличия при определении абсолютного уровня этих клеток сохранялись и через 82-90 дней от начала исследования (p_{1-3абс.}<0,05). Между группами зафиксированы статистически значимые отличия при изучении абсолютного уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор через 12-15 дней (p_{E2-B2абс.}<0,05) (таблица 7.17).

Таблица 7.17 – Сравнительные показатели фенотипа эозинофилов у детей с atopической бронхиальной астмой после применения ультразвука в сочетании с аутосеротерапией (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа Е (n=32)			Группа В (n=32)			Достовер- ность отли- чий между группами
	До ле- чения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	До ле- чения (1)	12-15 день (2)	82-90 день (3)	
эозинофил ы, %	6,00 [4,00- 8,00]	4,00 [3,00- 8,00]	6,00 [2,00- 6,00]	9,00 [4,00; 11,00]	6,00 [6,00; 10,00]	6,00 [5,00; 8,00]	p _{E2-B2отн.} <0,05
эозинофил ы, кл/мкл	415,00 [351,00 - 576,00]	284,00 [187,50 - 475,00]	328,00 [215,00 - 408,00]	629,10 [248,0; 754,0]	556,00 [378,00 - 700,00]	432,00 [384,00 - 576,00]	p _{E1-3} <0,05; p _{E2-B2абс.} <0,05
FcεRI ⁺ эозинофил ы, кл/мкл	415,00 [325,00 - 520,00]	280,00 [185,00 - 475,00]	330,00 [220,00 - 410,00]	630,00 [250,00 - 750,00]	560,00 [380,00 - 690,00]	430,00 [380,00 - 580,00]	p _{E1-3} <0,05; p _{E2-B2абс.} <0,05
CD23 ⁺	74,85	60,75	64,10	46,60	77,70	69,00	p _{E1-2} <0,05;

IgE ⁺ , % среди эози- нофилов	[57,20- 82,80]	[41,30- 73,70]	[47,70- 81,60]	[29,60; 69,50]	[58,90; 82,70]	[64,60; 87,00]	p _{B1-3} <0,05
CD23 ⁺ IgE ⁺ , кЛ/мкл	296,59 [213,89 - 375,24]	138,91 6 [115,57 - 230,77]	206,724 [109,71 - 330,756]	172,36 [120,98 - 426,65]	280,29 [219,12 - 508,61]	296,59 [279,07 - 375,24]	p _{E1-2} <0,05; p _{B1-3} <0,05; p _{E2-B2a6c} <0,05

Референтные значения уровня IgE-антител в сыворотке крови к используемым аллергенам составляют <0,35 МЕ/мл. Статистически значимых отличий при определении уровня IgE-антител к аллергенам между группами до начала терапии не установлено ($p>0,05$) (таблица 7.18). Уровень IgE-антител к аллергену клеща постельного *D. pteronyssinus* в обеих группах наиболее высокий в сравнении с уровнем IgE-антител к другим аллергенам. В группе Е установлены статистически значимые отличия через 82-90 дней от начала исследования, уровень IgE-антител к аллергену клеща постельного *D. pteronyssinus* снижался в сравнении с исходным показателем ($p<0,01$). Достоверные отличия установлены и при определении уровня IgE-антител к эпидермальным аллергенам. Исходный уровень антител к аллергену шерсти кошки в группе Е составил 2,03МЕ/мл [0,31; 8,23], тогда как при повторном определении 1,700 МЕ/мл [0,23; 6,58], что достоверно ниже ($p<0,05$). Уровень IgE-антител к шерсти собаки также достоверно ниже при повторном определении через 82-90 дней от начала терапии ($p<0,05$). IgE-антитела к пищевым аллергенам статистически значимо снижались в ходе исследования. Достоверные отличия установлены между уровнем IgE-антител при первом и втором определении к яичному белку и коровьему молоку ($p<0,05$) (таблица 7.18). При изучении динамики уровня IgE-антител в группе В статистически значимых отличий не установлено. IgE-антитела к клещу постельному, шерсти кошки и собаки через 82-90 дней снижались, однако показатели до и после лечения не имели достоверных отличий ($p>0,05$). В тоже время уровень IgE-антител к пищевым аллергенам несколько увеличивался при втором определении в сравнении с исходным уровнем (таблица 7.18).

Таблица 7.18 – Динамика уровня IgE-антител к аллергенам у пациентов с бронхиальной астмой после проведенного лечения (МЕ/мл)

Аллергены	Группа Е (I) (n=32)	Группа Е (II) (n=32)	Группа В (I) (n=32)	Группа В (II) (n=32)
IgE-антитела к аллергену D.	27,96 [0,70; 47,54]	24,92 [0,45; 46,31]**	27,55 [0,51; 50,57]	24,46 [0,56; 46,62]

pteronysinus				
IgE-антитела к аллергену шерсть кошки	2,03 [0,31; 8,23]	1,70 [0,23; 6,58]*	0,95 [0,36; 3,39]	0,78 [0,31; 5,11]
IgE-антитела к аллергену шерсть собаки	0,53 [0,33; 1,33]	0,39 [0,30; 0,58]*	0,54 [0,33; 1,66]	0,40 [0,31; 0,87]
IgE-антитела к аллергену яич- ный белок	0,62 [0,29; 1,43]	0,46 [0,25; 0,93]*	0,67 [0,46; 1,40]	0,80 [0,31; 1,64]
IgE-антитела к аллергену мо- локо коровье	0,97 [0,88; 3,56]	0,84 [0,58; 1,13]*	1,12 [0,61; 1,79]	1,19 [0,54; 2,85]

Примечание:

1. * – достоверные различия внутри группы с $p < 0,05$;
2. ** - достоверные различия внутри группы с $p < 0,01$

Выводы

1. После проведения аутосеротерапии установлено статистически значимое снижение $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов ($p_{1-3отн} < 0,05$; $p_{1-3абс} < 0,05$), абсолютного уровня $CD203c^+$, $CD203c^+CD63^+$ базофилов ($p_{1-3абс} < 0,05$), уровня эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор ($p_{1-3абс} < 0,01$) на 82-90 день от начала исследования. В этой группе детей установлен достоверный рост $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов ($p_{1-3абс} < 0,05$), относительного уровня эозинофилов, несущих $CD23^+IgE^+$ рецептор, через 82-90 дней ($p_{2-3отн} < 0,05$ $p_{1-3отн} < 0,05$).
2. После ультразвуковой терапии наблюдалось статистически значимое снижение $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов ($p_{1-2абс} < 0,05$), $CD203c^+$ базофилов ($p_{1-2абс} < 0,05$), $CD203c^+CD63^+$ базофилов ($p_{1-2отн} < 0,01$; $p_{1-2абс} < 0,01$), $CD203c^+IgE^+$ ($p_{1-2отн} < 0,05$; $p_{1-2абс} < 0,001$) базофилов, эозинофилов ($p_{1-2отн} < 0,01$; $p_{1-2абс} < 0,001$), а также эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор ($p_{1-2абс} < 0,001$) через 12-15 дней от начала исследования.
3. Комбинированное применения ультразвукового воздействия с ауто-серотерапией приводит к положительной динамике клинической картины, что способствует сокращению лекарственной терапии, повышает качество жизни, контроль над заболеванием, улучшает показатели функции внешнего дыхания. В этой группе детей установлено статистически значимое снижение уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов ($p_{1-2отн} < 0,05$; $p_{1-2абс} < 0,05$), $CD203c^+$ базофилов ($p_{1-3абс} < 0,05$), $CD203c^+CD63^+$ базофилов ($p_{1-3отн} < 0,05$; $p_{2-3отн} < 0,01$; $p_{1-3абс} < 0,01$; $p_{2-3абс} < 0,01$), $CD203c^+IgE^+$ базофилов ($p_{2-3абс} < 0,05$). Через 82-90 дней наблюдалось достоверное снижение уровня эозинофилов ($p_{1-3абс} < 0,05$), а также эозинофилов несущих $FcεRI^+$ рецептор ($p_{1-3абс} < 0,05$), и $CD23^+IgE^+$ эозинофи-

лов ($p_{1-3abс} < 0,05$). В исследуемой группе выявлены статистически значимые отличия через 82-90 дней от начала исследования в динамике уровня IgE-антител к бытовым (клещ постельный *D. pteronyssinus*) ($p < 0,01$), эпидермальным (шерсть кошки, шерсть собаки) ($p < 0,05$), пищевым аллергенам (яичный белок, коровье молоко) ($p < 0,05$).

ГЛАВА 8

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием бронхов, при котором наблюдается обратимая обструкция, приводящая к приступам удушья. Симптомы заболевания развиваются вследствие гиперреактивности бронхов в ответ на действие разнообразных аллергенов или неспецифических факторов [42, 186]. В основе гиперреактивности бронхиального дерева у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, лежит хроническое аллергическое воспаление, развивающееся при участии иммунной системы [150].

Известно, что первые проявления аллергии часто наблюдаются еще в раннем детстве. Изучая клинико-anamnestические данные у детей с atopической бронхиальной астмой, включенных в исследование, установлено, что впервые брохообструктивный синдром у большинства пациентов зафиксирован в возрасте до трех лет, при этом в качестве пускового механизма следует отметить острые респираторные инфекции.

Большое значение в формировании аллергопатологии имеет наследственная отягощенность, которая установлена у 78 (46,43 %) пациентов. Родственники этих детей имеют различные аллергические заболевания.

Согласно литературным данным, сопутствующая патология способна утяжелять течение бронхиальной астмы. Анализируя историю жизни и болезни пациентов, включенных в исследование, у 67 (39,88%) детей наблюдались сопутствующие аллергические заболевания.

В патогенезе бронхиальной астмы основная роль принадлежит иммунологическим нарушениям, развивающимся вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа [2].

Ряд авторов большое значение уделяют дисбалансу в системе Т-лимфоцитов, для которого характерно преобладание Th2-хелперного ответа над Th1, что и является основой патогенеза бронхиальной астмы. Следует отметить, что имеющиеся данные о новых звеньях патогенеза заболевания в ряде случаев достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Так, роль и функции T-reg, а также их значение в аллергическом процессе изучаются и появляются все новые данные, расширяющие знания о данном типе клеток и их роли в развитии аллергопатологии.

В ходе изучения показателей иммунного статуса у детей с atopической бронхиальной астмой установлено, что уровень CD3⁺ и CD4⁺Т-лимфоцитов, а также уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов статистически значимо не отличался от уровня детей контрольной группы ($p > 0,05$). В тоже время 27 (20,77%) детей с бронхиальной астмой имели высокий уровень этих клеток, при этом показатель

значительно превышал референтные значения (<2% от Т-лимфоцитов) и составил 4,60% [2,80; 8,90], что статистически значимо выше уровня детей контрольной группы ($p < 0,001$). Статистически значимо более высокий абсолютный уровень $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов установлен у этой группы детей, равен 173,19 кл/мкл [114,54; 321,76], что достоверно выше, чем у детей, не имеющих аллергических заболеваний ($p < 0,001$).

Следует отметить, что помимо Т-лимфоцитов, большое количество клеток принимает участие в формировании бронхиальной астмы. Представленные в литературе данные предполагают, что В-лимфоциты способны вызвать астматический ответ без участия Т-лимфоцитов и IgE [211]. В ходе изучения фенотипа лимфоцитов у детей с atopической бронхиальной астмой установлено, что уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов статистически значимо выше у этих пациентов в сравнении с контрольной группой ($p < 0,0001$).

В последние годы значительное внимание уделяется роли базофилов в патогенезе различных аллергических заболеваний. Исследования, проведенные в последние годы, позволили получить новые данные о функции этих клеток в иммунной защите, а также об их роли в патогенезе аллергических заболеваний. Дегрануляция базофилов сопровождается появлением активационных молекул – $CD203c$ и $CD63$ [103, 177, 202]. Показатели фенотипа базофилов у детей с бронхиальной астмой статистически значимо отличались от уровня детей, не имеющих аллергических заболеваний. Установлены высокие как относительные, так и абсолютные уровни $CD203c^+CD63^+$ и $CD203c^+IgE^+$ базофилов у детей с atopической бронхиальной астмой ($p < 0,01$).

Эозинофилия является неспецифическим маркером аллергического процесса, поэтому дальнейшее изучение фенотипа этих клеток является актуальным для повышения значимости этих клеток в ранней диагностики аллергических заболеваний. Установлено, что при atopической бронхиальной астме у детей уровень эозинофилов, несущих $FcεRI$ и $CD23^+IgE^+$ рецепторы достоверно выше, чем у пациентов не имеющих аллергических заболеваний ($p < 0,001$).

Актуальность изучения фенотипов бронхиальной астмы объясняется возможностью дифференцированного подхода к терапии этого заболевания. При изучении эозинофильного фенотипа у детей с atopической бронхиальной астмой в клинической картине заболевания установлен наследственный характер патологии, наличие сопутствующих аллергических заболеваний у большинства пациентов, хороший эффект от лечения и-ГКС. В иммунном статусе показатели фенотипа эозинофилов статистически значимо выше, чем у детей, имеющих нормальный уровень эозинофилов.

В последние годы наблюдается рост заболеваемости бронхиальной астмой как у взрослых, так и среди детского населения. Это объяс-

няет повышение интереса исследователей к проблемам детской аллергии. Учитывая наличие возрастных особенностей в динамике лейкоцитарной формулы, мы изучали особенности иммунологических показателей у детей младшего и старшего школьного возраста. Для детей младшего школьного возраста характерен статистически значимо более высокий уровень $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, $CD19^+$ В-лимфоцитов, однако при этом относительный уровень $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо выше у детей старшего школьного возраста ($p<0,05$).

Известно, что наличие сопутствующей аллергической патологии утяжеляет течение бронхиальной астмы. Взаимосвязь бронхиальной астмы и аллергического ринита объясняется не только единым морфологическим субстратом в верхних и нижних дыхательных путях, но и общими патогенетическими механизмами [113]. У пациентов с сочетанной аллергической патологией установлен статистически значимо более низкий абсолютный уровень $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов в сравнении с пациентами, страдающими бронхиальной астмой ($p<0,05$). $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоциты достоверно выше у детей с сочетанной аллергопатологией ($p<0,05$).

Для выбора адекватной терапии необходимо правильно и точно поставить диагноз. При этом учитывают клинико-anamnestические данные, результаты различных методов исследования. Однако, в ряде случаев отсутствует идеальный тест, позволяющий подтвердить тот или иной диагноз. Анализируя иммунологические показатели, на основании данных ROC-анализа, нами получены данные о возможности использования показателей иммунного статуса в диагностике бронхиальной астмы. Среди исследуемых показателей фенотипа эозинофилов наибольшую информативность для диагностики атопической бронхиальной астмы представляет уровень эозинофилов, несущих на своей поверхности $CD23^+IgE^+$ рецептор. При уровне этого показателя 73,008 кл/мкл и более можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента атопической бронхиальной астмы.

При изучении фенотипа базофилов в диагностике атопической бронхиальной астмы следует определять уровень базофилов, несущих на своей поверхности $CD203c^+CD63^+$ рецептор. При значении этих клеток 0,632 кл/мкл и более можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента атопической бронхиальной астмы.

В лечении бронхиальной астмы значительное место занимают лекарственные средства. Однако, используемая фармакотерапия не всегда позволяет достигнуть полного контроля над заболеванием, воздействовать на патогенетическое звено бронхиальной астмы. Научное обоснование, разработка и совершенствование нелекарственных методов (НМ) лечения и профилактики заболевания является обоснованным и необходимым [58, 126]. По данным различных исследований, применение

нелекарственных технологий при БА достоверно снижает частоту обострений, развития осложнений, увеличивает сроки ремиссии заболевания [59, 162].

Учитывая, что дисфункция системы иммунитета лежит в основе развития бронхиальной астмы, лечение, изменяющее иммунологические показатели является патогенетически обоснованным [7, 88].

В ходе нашего исследования изучена эффективность магнитолазерной и КВЧ-терапии. Используемые физические факторы приводили к сокращению количества бронхообструкций, что способствовало сокращению объема лекарственных средств, применяемых детьми при бронхиальной астме. Включение в схему лечения пациентов с этим заболеванием предлагаемых физиотерапевтических методов дало возможность более ранней отмене базисной терапии, позволило улучшить качество жизни детей с атпоической бронхиальной астмой.

В ходе исследования установлено, что улучшение клинической картины сопровождалось динамикой показателей иммунного статуса. В тоже время магнитолазерное лечение и КВЧ-терапия в ряде случаев носили разнонаправленный характер. В динамике фенотипа лимфоцитов установлены следующие особенности. После магнитолазерного воздействия наблюдалось статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), в то время как в группе детей, где проводилась КВЧ-терапия наблюдался достоверный рост этого показателя ($p < 0,05$). При сопоставлении динамики $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов установлено, что в обеих группах детей наблюдалось статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня этого показателя ($p < 0,05$).

Роль $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов до конца не изучена. Эти клетки участвуют в поддержании баланса среди лимфоидных клеток, препятствуют избыточной активации иммунной системы. В тоже время установлено, что при дефиците Тreg или при их функциональной недостаточности возможно развитие дисбаланса между Th2-клетками и Тreg, что меняет представление о ведущей патогенетической роли дисбаланса Th1- и Th2-клеток при аллергии [111, 411]. В то же время имеется ряд данных о повышении уровня Тreg при аллергических заболеваниях, однако их супрессорная активность при этом снижается [403].

В литературе представлена информация о том, что Т-reg подавляют Th2-лимфоциты, тормозят активность В-лимфоцитов, что способствует угнетению синтеза провоспалительных цитокинов и нарушает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [139, 372]. Вероятно, при проведении КВЧ-терапии повышение этих клеток способствует снижению $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов. Уменьшение количества этой популяции клеток после магнитолазерной терапии может быть связано с большей чувствительностью В-лимфоцитов к данному физическому

фактору. Согласно литературным данным действие низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели иммунного статуса зависит от исходных значений, при низком исходном уровне показателя происходит увеличение последнего до средних величин. Снижение показателя на фоне лазерного излучения происходит при начальных данных близких к верхней границе нормы [90, 102, 155].

При сопоставлении показателей базофилов в обеих группах, следует отметить, что после проведения магнитолазерной терапии наблюдалось более стойкое снижение абсолютного уровня $CD203c^+CD63^+$ базофилов, тогда как относительный уровень $CD203c^+IgE^+$ базофилов статистически значимо снижался в обеих группах после проведения физиотерапевтического воздействия, при этом абсолютный уровень этого показателя сохранялся на низком уровне через 82-90 дней в группе, где проводилась КВЧ-терапия

Динамика фенотипа эозинофилов имела свои особенности в группах детей с atopической бронхиальной астмой, после проведения процедур в обеих группах наблюдалось снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов, а также уровня эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ и $CD23^+IgE^+$ рецептор ($p<0,05$). Однако уровень $CD23^+IgE^+$ эозинофилов после проведения магнитолазерной и КВЧ-терапии сохранялся на низком уровне и через 82-90 дней, при этом достоверно отличался от уровня пациентов в группе сравнения ($p<0,05$).

Ранее мы подтверждали возможность использования показателей фенотипа базофилов и эозинофилов в диагностике atopической бронхиальной астмы. Учитывая, что полученные нами данные о динамике $CD203c^+IgE^+$ базофилов и $CD23^+IgE^+$ эозинофилов коррелировали с положительной динамикой клинической картины заболевания, можно говорить о том, что изучение уровня этих клеток возможно и для оценки эффективности проводимой терапии бронхиальной астмы.

Помимо физических факторов, используемых в лечении и профилактике бронхиальной астмы, в литературе представлены данные об эффективности аутосеротерапии при аллергических заболеваниях. В ходе работы получены данные о влиянии этого метода на показатели иммунного статуса. Установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой через 82-90 дней от начала исследования при включении в схему лечения аутосеротерапии наблюдалось статистически значимое снижение $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов, а также достоверный рост $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов ($p<0,05$). В тоже время не наблюдалось выраженного влияния на фенотип базофилов, за исключением статистически значимого снижения уровня $CD203c^+CD63^+$ базофилов ($p<0,01$). Анализ фенотипа эозинофилов показал достоверный рост $CD23^+IgE^+$ эозинофилов после проведения аутосеротерапии ($p<0,05$).

Согласно литературным данным, ультразвуковое излучение оказывает значительное иммуностимулирующее воздействие на клеточные и гуморальные реакции иммунной системы. При наличии исходной иммунной недостаточности, оказываемые этим физическим фактором эффекты, являются положительными. В организме формируются условия для более быстрого протекания различных ферментативных процессов благодаря снижению энергетических барьеров реакций и обнаружению активных центров ферментов. Результирующим моментом является активация процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [90].

В группе детей, где проводилась ультразвуковая терапия, наблюдалась динамика показателей фенотипа базофилов и эозинофилов на 12-15 день от начала исследования, однако к 82-90 дню большинство показателей возвращалось к исходному уровню. Учитывая полученные результаты по применению аутосеротерапии, ультразвуковому воздействию, а также принимая во внимание литературные данные о клинической эффективности этих способов, мы предложили схему комбинированного использования этих двух методов нелекарственного иммунокорректирующего воздействия.

Изучение клинко-иммунологической картины бронхиальной астмы после применения ультразвука в сочетании с аутосеротерапией продемонстрировало следующие особенности. В данной группе пациентов наблюдалось сокращение эпизодов бронхообструкций на протяжении всего периода наблюдения, снижению количества доз короткодействующих β_2 -агонистов, используемых пациентами для купирования приступов. Данная клиническая симптоматика приводила к более быстрому достижению контроля над бронхиальной астмой.

Положительная динамика клинической картины сопровождалась изменениями иммунологических показателей. После применения комбинированного метода вторичной медицинской профилактики установлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов, а также кратковременный рост $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов ($p < 0,05$). Выявлена динамика абсолютного уровня $CD203c^+$ базофилов, а также относительного и абсолютного уровня базофилов, несущих $CD203^+CD63^+$ рецептор на 82-90 день от начала исследования ($p < 0,05$). В обследуемой группе детей наблюдалась динамика фенотипа эозинофилов. Статистически значимо снижались такие показатели, как абсолютный уровень эозинофилов, а также эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ рецептор ($p < 0,05$). При изучении уровня IgE-антител к аллергенам установлено статистически значимое снижение этих показателей через 82-90 дней от начала лечения в группе, где использовалась комбинация аутосеротерапии и ультразвуковым воздействием ($p < 0,05$).

Изучая нелекарственные методы терапии и профилактики бронхиальной астмы, а также анализируя возможности их применения в качестве иммунокорригирующего лечения, показана их эффективность при бронхиальной астме. В тоже время следует отметить, что во время проведения физиотерапевтических процедур, а также аутосеротерапии не установлено побочных реакций, развитие осложнений не наблюдалось ни у одного пациента, включенного в обследование. Используемые методы безопасны, могут применяться как в стационаре, так и в амбулаторно-поликлинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей с atopической бронхиальной астмой абсолютный уровень $CD3^+$ Т-лимфоцитов, относительный и абсолютный уровень $CD4^+$ Т-лимфоцитов, $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов, $CD19^+$ В-лимфоцитов не имели достоверных отличий в сравнении с уровнем детей контрольной группы ($p>0,05$). Относительный уровень $CD3^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо отличался от контрольной группы ($p<0,05$). Относительный и абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов у пациентов с бронхиальной астмой статистически значимо превышал уровень этого показателя у детей контрольной группы ($p<0,0001$). Относительный и абсолютный уровень базофилов, несущих на своей поверхности $CD203c^+CD63^+$ рецептор, в группе пациентов с бронхиальной астмой статистически значимо выше, чем у детей, не имеющих аллергической патологии ($p<0,0001$). Показатели активированных базофилов, несущие $CD203c^+IgE^+$ рецептор, статистически значимо превышали уровень контрольной группы ($p<0,01$). Полученные данные об иммунном статусе детей с atopической бронхиальной астмой свидетельствуют об участии В-лимфоцитов, несущих на своей поверхности $CD19^+CD23^+$ рецептор, а также базофилов, несущих на своей поверхности $CD203c^+CD63^+$ и $CD203c^+IgE^+$ рецепторы, в патогенезе этого заболевания.

2. У детей с atopической бронхиальной астмой относительное и абсолютное содержание эозинофилов, а также эозинофилов несущих $FcεRI^+$ рецептор, статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). У 61 (46,92%) ребенка с бронхиальной астмой установлен уровень эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор, превышающий референтные значения ($<440,00$ кл/мкл). У 58 пациентов высокий уровень эозинофилов сочетался с высоким уровнем эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор. Относительное количество эозинофилов, несущих на своей поверхности $CD23^+IgE^+$ рецептор статистически значимо выше у детей с atopической бронхиальной астмой ($p<0,001$), абсолютное количество этих клеток также достоверно отличалось от контрольной группы ($p<0,0001$).

3. При изучении корреляционных взаимосвязей у детей с бронхиальной астмой в период ремиссии не прослеживается четкая взаимосвязь уровня базофилов, несущих рецепторы активации с уровнем общего IgE. Корреляции между уровнем общего IgE и уровнем базофилов не выявлено. Высокий уровень корреляции выявлен между уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор и абсолютным уровнем эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор ($r=+0,677$; $p<0,0001$). Корреляция наблюдается между уровнем общего IgE и абсолютным уровнем эозинофилов ($r=+0,367$; $p<0,01$), а также уровнем общего IgE и уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор ($r=+0,389$; $p<0,01$).

4. Высокая корреляция установлена между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти кошки (e1) и уровнем IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) ($r=+0,762$; $p<0,000001$). Средний уровень корреляции установлен между уровнем IgE-антител к данному аллергену и абсолютным уровнем эозинофилов ($r=+0,547$; $p<0,000001$), а также между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти кошки (e1) и абсолютным уровнем базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺IgE⁺ рецептор ($r=+0,456$; $p<0,0001$). Высокий уровень корреляции установлен между уровнем IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) и абсолютным уровнем эозинофилов ($r=+0,762$; $p<0,000001$). Уровень IgE-антител к аллергену шерсти собаки (e5) коррелировал с абсолютным уровнем базофилов, несущих на своей поверхности CD203c⁺IgE⁺ рецептор ($r=+0,669$; $p<0,000001$). Уровень IgE-антител к аллергену яичного белка (f1) коррелировал с уровнем IgE-антител к аллергену молока коровьего (f2) ($r=+0,6517$; $p<0,000001$).

5. У 56 (78,87%) детей с бронхиальной астмой, имеющих эозинофильный фенотип, близкие родственники имели аллергические заболевания, 45 (63,38%) пациентов на первом году жизни имели первые проявления аллергии. Сопутствующая аллергическая патология установлена у 50 (71,43%) пациентов. В возрасте до 3-х лет диагноз бронхиальной астмы установлен у 45 (63,38%) детей с эозинофилией, у 26 (36,62%) пациентов диагноз установлен в дошкольном или школьном возрасте. Оптимальный эффект при лечении пациентов этой группы получен при назначении в качестве базисной терапии ингаляционных глюкокортикостероидов, а также β₂-агонистов короткого действия для купирования эпизодов бронхообструкции.

6. В группе детей с эозинофилией 58 (81,69%) пациентов имели высокий уровень эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, и 56 (78,87%) детей – высокий уровень эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор. При иммунологическом обследовании у пациентов с эозинофильным фенотипом установлено статистически значимое увеличение количества эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, а также достоверно более высокий абсолютный уровень эозинофилов, экспрессирующих

CD23⁺IgE⁺ рецептор, в сравнении с детьми имеющими нормальный уровень эозинофилов и контрольной группой ($p < 0,0001$). 67 (94,37%) пациентов с эозинофильным фенотипом в сыворотке крови имели высокий уровень IgE-антител к бытовым аллергенам (*Dermatophagoides pteronyssinus*). Высокий уровень IgE-антител к эпидермальным аллергенам установлен у большинства детей этой группы. У 58 (81,69%) пациентов выявлен высокий уровень IgE-антител к аллергену шерсть кошки, у 39 (54,93%) детей наблюдался высокий уровень IgE-антител к аллергену шерсть собаки. Все пациенты, имеющие высокий уровень антител, имели положительные результаты КСП с этими аллергенами.

7. Для детей младшего школьного возраста, 6-11 лет, характерен статистически значимо более высокий уровень лейкоцитов ($p < 0,001$), абсолютный уровень лимфоцитов ($p < 0,001$). Сравнивая показатели фенотипа лимфоцитов у детей разных возрастных групп между собой установлено, что абсолютный уровень CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов статистически значимо ниже у детей в возрасте 12-18 лет ($p < 0,05$). Относительный уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов статистически значимо выше у детей старшего возраста ($p < 0,05$). Абсолютный уровень CD19⁺ В-лимфоцитов достоверно выше у детей младшего школьного возраста ($p < 0,01$). Относительный уровень CD3⁺ Т-лимфоцитов, CD19⁺ В-лимфоцитов, абсолютный уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, а также относительный и абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов не имели достоверных различий между группами ($p > 0,05$). Пациенты, как младшей, так и старшей возрастной группы имели высокие уровни базофилов, несущих CD203c⁺CD63⁺ и CD203c⁺IgE⁺ рецепторов, значительно превышающие референтные значения, однако достоверных отличий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Относительное и абсолютное содержание эозинофилов, эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, статистически значимо выше у детей в возрасте 6-11 лет в сравнении с показателем второй группы ($p < 0,01$). В группе детей 12-18 лет с бронхиальной астмой уровень CD23⁺IgE⁺ эозинофилов достоверно ниже в сравнении.

8. Абсолютный уровень CD3⁺ Т-лимфоцитов и CD19⁺ В-лимфоцитов у детей с длительностью заболевания более трех лет статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Относительный и абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов достоверно выше у детей с бронхиальной астмой в обеих группах, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов статистически значимо выше у детей с продолжительностью заболевания более трех лет в сравнении с пациентами, страдающими бронхиальной астмой менее трех лет ($p < 0,05$). Абсолютный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов, а также относительный и абсолютный уровень CD203c⁺IgE⁺ базофилов в обеих группах детей с бронхиальной астмой достоверно выше, чем у детей

контрольной группы, не имеющих аллергических заболеваний ($p < 0,05$). Относительный и абсолютный уровень эозинофилов, а также уровень эозинофилов, несущих $Fc\epsilon RI^+$ рецептор, $CD23^+ IgE^+$ рецептор статистически значимо выше у детей с бронхиальной астмой независимо от продолжительности заболевания в сравнении с уровнем этих показателей в контрольной группе ($p < 0,05$). Абсолютный уровень эозинофилов, $Fc\epsilon RI^+$ эозинофилов статистически значимо выше у детей первой группы ($p < 0,05$).

9. Абсолютное содержание $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов статистически значимо выше у детей с бронхиальной астмой, чем у детей, имеющих сочетанную аллергопатологию ($p < 0,05$). Относительное содержание Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности $CD4^+ CD25^+$ рецептор, у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями статистически значимо ниже, чем уровень этого рецептора у детей второй группы ($p < 0,05$). Относительный и абсолютный уровень $CD19^+$ В-лимфоцитов не имел статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Относительный и абсолютный уровень $CD19^+ CD23^{++}$ В-лимфоцитов достоверно выше у пациентов с аллергопатологией в сравнении с уровнем детей контрольной группы ($p < 0,0001$). В группе детей с сочетанием бронхиальной астмы с другой аллергической патологией показатели фенотипа базофилов, за исключением уровня $CD203c^+$ базофилов, а также фенотипа эозинофилов достоверно выше у пациентов с аллергопатологией в сравнении с уровнем детей контрольной группы ($p < 0,01$). Статистически значимых различий между группами детей с бронхиальной астмой в этих показателях не выявлены ($p > 0,05$). У детей при сочетании бронхиальной астмы с аллергическим ринитом по результатам кожных скарификационных проб достоверно чаще выявлялась поливалентная сенсibilизация, положительные пробы к аллергенам различных групп ($p < 0,05$).

10. Исходя из данных о патогенезе бронхиальной астмы, принимая во внимание иммунологические механизмы, лежащие в основе развития этого заболевания, использование результатов иммунологических исследований в подтверждении диагноза является необходимым и обоснованным. Анализируя фенотип лимфоцитов установлено, что уровень В-лимфоцитов, несущих $CD19^+ CD23^{++}$ рецептор, является наиболее информативным для пациентов с бронхиальной астмой. При абсолютных значениях В-лимфоцитов, несущих $CD19^+ CD23^{++}$ рецептор, 23,226 кл/мкл и относительном уровне 5,40% и более можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента атопической бронхиальной астмы. В показателях фенотипа базофилов наиболее значимым для постановки диагноза атопической бронхиальной астмы представляют базофилы, несущие на своей поверхности $CD203c^+ CD63^+$ рецептор. Абсолютный уровень этих клеток, подтверждающий диагноз

атопической бронхиальной астмы, составляет 0,632 кл/мкл, относительный показатель равен 21,50% и более. При этих результатах можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента этого аллергического заболевания. При проведении ROC-анализа установлено, что для постановки диагноза атопической бронхиальной астмы наибольшую диагностическую ценность представляет определение уровня эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор. При абсолютном значении эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, 73,008 кл/мкл и более и относительном значении 35,10% и более можно с высокой степенью достоверности говорить о наличии у пациента атопической бронхиальной астмы.

11. После магнитолазерной терапии при атопической бронхиальной астме у детей наблюдается статистически значимое сокращение эпизодов бронхообструкций через 1 и 3 месяца от начала исследования ($p_{1-2}<0,01$, $p_{1-3}<0,00001$; $p_{2-3}<0,0001$). Сокращение числа бронхообструкций приводило к снижению количества доз ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов, статистически значимые отличия установлены через 1, 3 и 6 месяцев в сравнении с исходным показателем ($p_{1-2}<0,0001$; $p_{1-3}<0,00001$; $p_{2-3}<0,0001$). При сравнении показателей в группах между собой установлено, что частота бронхообструкций, а также количество доз короткодействующих β_2 -агонистов через 3 и 6 месяцев статистически значимо ниже в группе детей, получавших одновременно с базисным лечением магнитолазерную терапию ($p_{A3-B3}<0,05$; $p_{A4-B4}<0,01$). При изучении продолжительности базисной терапии установлено, что через 6 месяцев прием И-ГКС прекращен еще у 28 детей, получавших магнитолазерную терапию одновременно с базисным лечением, что статистически значимо выше, чем в группе пациентов, получавших только базисную терапию ($p<0,05$). Сравнивая результаты по оценке уровня контроля над бронхиальной астмой установлено, что группе детей, получавших магнитолазерную терапию одновременно с базисным лечением уровень контроля через 3 и 6 месяцев достоверно выше, чем у детей, получавших только базисную терапию ($p<0,05$).

12. Проведение магнитолазерной терапии приводит улучшению показателей функции внешнего дыхания. Через 3 месяца от начала исследования наблюдалось статистически значимое улучшение ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ ($p<0,05$) у пациентов этой группы. Достоверные отличия между группами установлены через 82-90 дней при определении ОФВ₁, а также через 27-34 при сопоставлении результатов МОС₂₅ ($p<0,05$). В показателях иммунного статуса после проведения магнитолазерной терапии на 12-15 день наблюдалось статистически значимое снижение относительного уровня CD19⁺CD23⁺ В-лимфоцитов ($p_{1-20th}<0,05$), к 82-90 дню достоверное снижение установлено в отношении относительного и абсолютного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-

лимфоцитов ($p_{1-3\text{отн.}} < 0,05$; $p_{1-3\text{абс.}} < 0,01$) и $\text{CD19}^+\text{CD23}^+$ В-лимфоцитов ($p_{1-3\text{отн.}} < 0,01$; $p_{1-3\text{абс.}} < 0,05$). Уровень $\text{CD19}^+\text{CD23}^+$ В-лимфоцитов через 12-15 и 82-90 дней статистически значимо ниже в группе пациентов, где наряду с базисным лечением применялась магнитолазерная терапия, в сравнении с уровнем этого показателя после базисного лечения ($p_{\text{A2-B2отн.}} < 0,05$; $p_{\text{A2-B2абс.}} < 0,05$; $p_{\text{A3-B3отн.}} < 0,01$; $p_{\text{A3-B3абс.}} < 0,001$). У пациентов после проведения магнитолазерной терапии выявлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня $\text{CD203}^+\text{IgE}^+$ базофилов через 12-15 дней ($p_{1-2\text{отн.}} < 0,05$; $p_{1-2\text{абс.}} < 0,05$), достоверное снижение абсолютного уровня $\text{CD203}^+\text{CD63}^+$ активированных базофилов через 82-90 дней ($p_{1-3\text{абс.}} < 0,05$). В группе детей, получавших базисную терапию, зафиксирован статистически значимо более высокий относительный и абсолютный уровень $\text{CD203}^+\text{CD63}^+$ базофилов через 12-15 и 82-90 дней ($p_{\text{A2-B2отн.}} < 0,01$; $p_{\text{A3-B3отн.}} < 0,01$), а также относительный уровень $\text{CD203}^+\text{IgE}^+$ базофилов через 12-15 дней ($p_{\text{A2-B2отн.}} < 0,05$), абсолютный уровень $\text{CD203}^+\text{IgE}^+$ через 82-90 дней ($p_{\text{A3-B3абс.}} < 0,05$), чем в группе пациентов, где применялась магнитолазерное лечение.

13. После проведения магнитолазерной терапии через 12-15 дней наблюдалось статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов ($p_{1-2\text{отн.}} < 0,05$; $p_{1-2\text{абс.}} < 0,05$), а также эозинофилов, несущих $\text{Fc}\epsilon\text{RI}^+$ рецептор ($p_{1-2\text{абс.}} < 0,05$), к 82-90 дню наблюдалось достоверное снижение относительного уровня $\text{CD23}^+\text{IgE}^+$ эозинофилов ($p_{1-2\text{отн.}} < 0,05$). Достоверные отличия установлены при определении относительного и абсолютного уровня эозинофилов ($p_{\text{A2-B2отн.}} < 0,05$; $p_{\text{A2-B2абс.}} < 0,05$), абсолютного уровня эозинофилов, несущих $\text{Fc}\epsilon\text{RI}^+$ рецептор ($p_{\text{A2-B2абс.}} < 0,05$), относительного и абсолютного уровня $\text{CD23}^+\text{IgE}^+$ эозинофилов ($p_{\text{A2-B2отн.}} < 0,01$; $p_{\text{A2-B2абс.}} < 0,01$) через 12-15 дней от начала исследования. Статистически значимые различия сохранялись между группами через 82-90 дней при сравнении относительного и абсолютно уровня $\text{CD23}^+\text{IgE}^+$ эозинофилов ($p_{\text{A3-B3отн.}} < 0,001$; $p_{\text{A3-B3абс.}} < 0,05$).

14. Статистически значимое снижение частоты эпизодов бронхообструкций установлено через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,001$) в сравнении с исходным уровнем после проведения КВЧ-терапии, что приводило к достоверному снижению количества доз короткодействующих β_2 -агонистов ($p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,0001$; $p_{1-4} < 0,0001$). Через 3 и 6 месяцев частота бронхообструкций статистически значимо ниже в группе детей, получавших КВЧ-терапию одновременно с базисным лечением ($p_{\text{C3-B3}} < 0,05$; $p_{\text{C4-B4}} < 0,001$). Достоверные отличия между группами выявлены и в отношении доз короткодействующих β_2 -агонистов через 1 месяц от начала лечения ($p_{\text{C2-B2}} < 0,05$), и сохранялись через 3 и 6 месяцев ($p_{\text{C3-B3}} < 0,01$; $p_{\text{C4-B4}} < 0,0001$). Количество пациентов, применяющие базисную терапию через 3 и 6 месяцев от начала лечения в группе детей, получавших КВЧ-терапию, статистически значимо ни-

же, в сравнении с группой пациентов, которым назначена только базисная терапия ($p < 0,05$). В группе пациентов, где в лечение включали физиотерапевтический метод, результаты теста АСТ через 1, 3 и 6 месяцев достоверно выше, чем у детей группы В, где назначалась только базисное лечение ($p_{C2-B2} < 0,05$; $p_{C3-B3} < 0,05$; $p_{C4-B4} < 0,001$). У детей от 6 до 12 лет результат С-АСТ теста через 1 и 6 месяцев статистически значимо выше в группе, где проводилась КВЧ-терапия ($p_{C2-B2} < 0,05$; $p_{C4-B4} < 0,01$). При изучении функции внешнего дыхания статистически значимые отличия между группами установлены при определении MOC_{25} , MOC_{50} и MOC_{75} на 27-34 день, при этом в группе при сочетанном использовании КВЧ-терапии с базисным лечением показатели статистически значимо выше в сравнении с группой, где использовалась только базисная терапия ($p < 0,05$).

15. После проведения КВЧ-терапии установлено достоверное увеличение абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов хелперов через 82-90 дней ($p_{1-2абс.} < 0,05$). Относительный и абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов статистически значимо снижался после применения этого физического фактора ($p_{1-2отн.} < 0,01$; $p_{1-2абс.} < 0,05$). Относительный уровень $CD203c^+CD63^+$ и $CD203c^+IgE^+$ базофилов статистически значимо снижался после КВЧ-терапии через 12-15 дней ($p_{CD203c+CD63+1-2отн.} < 0,01$; $p_{CD203c+IgE+1-2отн.} < 0,05$). В этой группе детей статистически значимое снижение абсолютного уровня $CD203c^+IgE^+$ базофилов установлено через 82-90 дней от начала терапии ($p_{1-3абс.} < 0,05$). Статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня эозинофилов ($p_{1-2отн.} < 0,05$; $p_{1-2абс.} < 0,01$), эозинофилов, несущих $FcεRI^+$ рецептор ($p_{1-2} < 0,05$), а также $CD23^+IgE^+$ эозинофилов ($p_{1-2отн.} < 0,05$; $p_{1-2абс.} < 0,05$) зафиксировано на 12-15 день от начала исследования. Уровень IgE-антител к клещу постельному, шерсти кошки и собаки, а также к пищевым аллергенам (яичный белок, молоко коровье) статистически значимо снижался в группе, где дети получали КВЧ-терапию с базисным лечением, через 82-90 дней от начала терапии ($p > 0,05$).

16. Комбинированное применения ультразвукового воздействия с аутосеротерапией приводило к сокращению эпизодов уже через один месяц от начала исследования и позволяла сохранить этот показатель на низком уровне в течение всего периода наблюдения ($p_{1-2} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,0001$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,05$). Снижение частоты эпизодов бронхообструкций способствовало сокращению использования короткодействующих β_2 -агонистов ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,05$). В ходе исследования наблюдалось повышение контроля над заболеванием после проведения ультразвука в сочетании с аутосеротерапией через 1, 3 и 6 месяцев ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} < 0,0001$; $p_{3-4} < 0,01$) у детей 6-11 лет. Статистически значимые различия с группой сравнения установлены через 1 и 6 месяцев (рс-

аст2<0,05; рс-аст4<0,001). Пациенты в возрасте 12-18 лет также отмечали повышение контроля над заболеванием в обеих группах, однако в группе, где дети наряду с базисной терапией получали ультразвук в сочетании с аутосеротерапией, эти показатели были статистически значимо выше (раст2<0,05; раст3<0,01; раст4<0,00001) через 1 месяц, так и через 3 и 6 месяцев. Результаты спирометрии продемонстрировали достоверный рост при определении ОФВ₁ к 82-90 дню от начала исследования в группе детей, где проводилась аутосеротерапия в сочетании с ультразвуком (р₁₋₂<0,01; р₁₋₃<0,01). Достоверный рост МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ наблюдался в течении трех месяцев исследования (р<0,01).

17. В группе детей, получавших ультразвук в сочетании с аутосеротерапией, уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов статистически значимо снижался в сравнении с исходным показателем (р_{1-2отн}<0,05; р_{1-2абс}<0,05), в тоже время установлен статистически значимый рост CD19⁺CD23⁺ В-лимфоцитов через 12-15 дней (р_{1-2отн}<0,05; р_{1-2абс}<0,05). Статистически значимые отличия в фенотипе базофилов установлены в этой группе детей через 82-90 дней от начала исследования, зарегистрировано достоверное снижение абсолютного уровня CD203c⁺ базофилов (р_{1-3абс}<0,05), а также относительного и абсолютного уровня CD203c⁺CD63⁺ базофилов (р_{1-3отн}<0,05; р_{2-3отн}<0,01; р_{1-3абс}<0,01; р_{2-3абс}<0,01), абсолютного уровня CD203c⁺IgE⁺ базофилов (р_{2-3абс}<0,05). В динамике фенотипа эозинофилов через 82-90 дней наблюдалось достоверное снижение уровня эозинофилов (р_{1-3абс}<0,05), а также эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор (р_{1-3абс}<0,05), CD23⁺IgE⁺ эозинофилов (р_{1-3абс}<0,05) в группе пациентов, где наряду с базисной терапией в лечении использовалась аутосеротерапия с ультразвуковым лечением. В исследуемой группе выявлены статистически значимые отличия через 82-90 дней от начала исследования в динамике уровня IgE-антител к бытовым (клещ постельный *D. pteronyssinus*) (р<0,01), эпидермальным (шерсть кошки, шерсть собаки) (р<0,05), пищевым аллергенам (яичный белок, коровье молоко) (р<0,05).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- Аллергические болезни / Д. К. Новиков [и др.] – Витебск: Витеб. гос. ун-т, 2012. – 204 с.
- Андрейчикова, Е. А. Состояние системного иммунитета у больных аллергической бронхиальной астмой республики Хакасии / Е. А. Андрейчикова, Ю. А. Сенникова, В. А. Козлов // Медицинская Иммунология. – 2009. – №11(2-3). – С. 273-278.
- Антонович, Ж. В. Прогнозирование обострения бронхиальной астмы на основе исследования показателей клеточного иммунитета, апоптоза лимфоцитов периферической крови и концентрации цитокинов интерлейкина-4 и интерферона- γ / Ж. В. Антонович // Медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 28-32.
- Балаболкин, И. И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе / И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 2012. – №91(3). – С. 69-75.
- Балаболкин, И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова – М.: МИА, 2015. – 141 с.
- Баранов, А. А. Научная школа детской аллергологии НИИ педиатрии АМН СССР – НИЦЗД РАМН / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 82-89.
- Баранов, А. А. «Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / А.А. Баранов, А. Г. Чучалин – 2-ое изд. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2006. – 100 с.
- Белевский, А. С. Современная терапия бронхиальной астмы, шаг вперед / А. С. Белевский // Астма и аллергия. – 2013. – № 1. – С. 16-18.
- Бичекуева, Ф. Х. Клинико-иммунологическая оценка эффективности КВЧ - терапии в комплексном лечении бронхиальной астмы в условиях горного климата / Ф. Х. Бичекуева, С. Х. Хутуева // Цитокины и воспаление. – 2008. – Том 7, №3. – С. 37-38.
- Бичекуева, Ф. Х. Эффективность КВЧ-терапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой в условиях горного климата: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Ф. Х. Бичекуева. – Ростов н/Д., 2009. – 134 с.
- Блинова, Е. А. Интенсивность тимопоза у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от длительности заболевания / Е. А. Блинова, В. М. Непомнящих, В. С. Кожевников // Медицинская иммунология. – 2012. – №14(1-2). – С. 163-168.
- Боголюбов, В. М. Общая физиотерапия: учеб. пособие / В. М. Боголюбов, Г. Н. Пономаренко. – Москва – Санкт-Петербург, 2004. – 480 с.
- Борбашев, Б. Т. Применение пунктурной КВЧ-терапии при бронхиальной астме: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.51 / Б. Т. Борбашев. – Москва, 2002. – 132 с.

14. Бримкулов, Н. Н. Качество жизни у больных бронхиальной астмой: влияние недокромила натрия (тайледа) / Н. Н. Бримкулов, Ж. Дуйсенова, А. Д. Калиева // Пульмонология. – 1999. – №2. – С. 50-53.
15. Булгакова, В. А. Клиническое значение изучение маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при атонической бронхиальной астме у детей / В. А. Булгакова // Педиатрия. 2009. – № 2. – С. 12-18.
16. Булгакова, В. А. Оценка функциональной активности иммунокомпетентных клеток при атонической бронхиальной астме у детей / В. А. Булгакова // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 284-289.
17. Бурдули, Н. М. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функцию эндотелия сосудов и систему цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом / Н. М. Бурдули, А. С. Крифарида // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2011. – №2. – С. 30-34.
18. Бурдули, Н. М. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения крови на функциональную активность нейтрофилов у больных внебольничной пневмонией / Н. М. Бурдули, А. А. Габуева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – № 2. – С. 9-12.
19. Васильева, Л. В. Низкоинтенсивная лазерная терапия и изменение клинической картины, показателей функции внешнего дыхания, результатов 24-часовой рН-метрии у больных бронхиальной астмой с гастроэзофагеальным рефлюксом / Л. В. Васильева, Я. А. Буталий // Лазерная медицина. – 2008. – № 4. – С. 21-25.
20. Величинская, О. Г. Разработка и апробация методов внутрикожной аутосеротерапии и аутосерогистаминотерапии при хронических крапивницах : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / О. Г. Величинская. – Витебск. – 2015. – 36 с.
21. Вишнева, Е. А. Бронхиальная астма у детей раннего возраста и дошкольников: особенности базисной терапии / Е. А. Вишнева // Педиатрическая фармакология. – 2011. – №8(3). – С. 70-74.
22. Владимиров, Ю. А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека / Ю. А. Владимиров // Эффективная медицина. – М., «НИИФХМ». – 1994. – С. 23-25.
23. Волкова, Н. А. Эффективность монтелукаста в достижении контроля над атопическими заболеваниями у детей дошкольного возраста / Н. А. Волкова, Е. К. Бельтюков // Российский аллергологический журнал. – №1. – 2015. – С.49-52.
24. Высокочастотная осцилляция грудной клетки в комплексном лечении детей, больных бронхиальной астмой / Хан М.А., Лян Н.А., Микитченко Н.А. [и др.]. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – №1(40). – С.26-32.

- Выхристенко, Л.Р. Терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов с учетом фенотипических особенностей бронхиальной астмы // Медицинские новости. – 2015. – №10. – С. 7-13.
- Калашникова, А.А. Выявление антигенспецифических гормонорезистентных лимфоцитов крови для прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии бронхиальной астмой /Калашникова А.А., Бычкова Н.В., Давыдова Н.И. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – №13(2-3). – С. 157-166.
- Гапеев, А.Б. Импульсно-модулированное электромагнитное излучение крайне высоких частот защищает ДНК клеток от повреждающего действия физико-химических факторов *in vitro* / Гапеев А.Б., Лукьянова Н.А. // Биофизика. – 2015. – Т.60, № 5. – С. 889-897.
- Гапеев, А.Б. Физико-химические механизмы действия электромагнитного излучения крайне высоких частот на клеточном и организменном уровнях: дис. ... докт. физ.-мат. наук: 03.00.02. / А.Б. Гапеев. – Пушино. – 2006. – С. 285.
- Гафиятуллина, Г.Ш. Физиотерапия: учеб. пособие / Гафиятуллина Г.Ш., Омельченко В.П. – ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 280с.
- Геппе, Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Педиатрия. – 2012. – №91(3). – С. 76-82.
- Гетерогенность бронхиальной астмы в детском возрасте / Кузьменко Л.Г., Меркулова В.Ю., Котлуков В.К., Петрук Н.И., Петрук Н.И., Брилькова Т.В., Корнюшин Р.А., Быстрова О.В. // Педиатрия. – 2013. – Т.92, № 3. – С.102-109.
- Гланц, С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика. – 1999. – 459 с.
- Горячкина, Л.А. Основные маркеры нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме тяжелого течения / Горячкина Л.А., Битеева Д.В., Фомина Д.С. // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 21-28.
- Гринзайд, М.И. Иммуномодулирующие эффекты физических факторов: Пособие для врачей. – Пятигорск. – 1996. – 217с.
- Гринзайд, Ю.М. Ультразвук в профилактике послеоперационных иммунодефицитов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2005. – №2. – С. 28-29.
- Громов, И.А. Клинико-иммунологическое значение определения экспрессии мембранных рецепторов лимфоцитов крови у детей с atopической бронхиальной астмой при проведении аллергенспецифической иммунотерапии: дис. ...канд.мед.наук : 14.00.09 / Громов И.А. – 2007. – С. 100.
- Грошева, Е. С. Эффективность сочетанного применения КВЧ-пунктуры и низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении больных

- бронхиальной: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Грошева Е.С. – Воронеж. – 2009. – С. 89.
38. Девятков, Н.Д. Особенности медико-биологического применения миллиметровых волн / Девятков Н.Д., Голант М.Б., Бецкий О.В. – М.: ИРЭ РАН. – 1994.
39. Денисова, Е.В. Использование КВЧ-терапии в лечении и профилактике бронхиальной астмы / Денисова, Е.В., Анисимов С.И. // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2000. – №2(18). – С. 26-30.
40. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство. – 2013. – 646с.
41. Жаворонок, И.П. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот и низко интенсивного лазерного излучения на температуру и основной обмен у крыс при системном воспалении / Жаворонок И.П., Молчанова А.Ю., Улащик В.С. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – № 4. – С. 44-49.
42. Жерносек, В.Ф. Диагностика и лечение аллергических болезней у детей / Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. – Минск: РИВШ, – 2013. – 120с.
43. Жерносек, В.Ф. Новая стратегия и тактика контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей и подростков / Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. // Медицинские новости. – 2007. – № 4. – С. 26-31.
44. Жильцов, И.В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство / Жильцов И.В., Семенов В.М., Зенькова С.К. – Витебск: ВГМУ, – 2014. – 154с.
45. Журавлева, Н.Е. Апоптоз лимфоцитов в механизме развития атопической бронхиальной астмы и влияние на него специфической иммунотерапии (СИТ): дис. ... докт.мед.наук. : 14.00.36 / Журавлева Н.Е. – М., 2003. – С. 212.
46. Значение респираторной вирусной инфекции в течении бронхиальной астмы у детей / В.А. Булгакова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2007. – №1 (10). – С. 16-22.
47. Зубкова, С.М. Сравнительный анализ биологического действия микроволн и лазерного излучения / Зубкова С.М. // Вопр. курортологии. – 1996. – №6. – С. 31-34.
48. Изменение жирнокислотного состава клеток тимуса и плазмы крови мышей под действием электромагнитного излучения крайне высоких частот в норме и при системном воспалительном процессе / Гапеев А.Б., Кулагина Т.П., Ариповский А.В., Чемерис Н.К. // Биомедицинская радиозлектроника. – 2012. – № 3. – С. 50-61.
49. Изучение баланса Th1/Th2-иммунного ответа при вирус-индуцированных осложнениях бронхиальной астмы / Гайсина А.Р., Шиловский И.П., Никонова А.А., Сундукова М.С., Зарецкая М.А., Смирнов В.В., Камышников О.Ю., Иванова А.С., Хайтов М.Р. // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4-5. – С. 20-28.

Илларионов, В.Е. Современные методы физиотерапии: руководство для врачей общей практики (семейных врачей) / Илларионов В.Е., Симоненко В.Б. // М.: ОАО Издательство «Медицина». – 2007. – 176с.

Ильенкова, Н.А. Факторы риска развития тяжелых форм бронхиальной астмы у детей / Ильенкова Н.А., Степанова Л.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №56(1). – С. 20-22.

Иммунологические механизмы выхода больных атопической бронхиальной астмой из обострения / Порядин Г.В., Журавлева Н.Е., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю., Польшнер С.А., Червинская Т.А. // Russian Journal of Immunology. – 2002. – Т.7(3). – С. 259-264.

Импульсное низкочастотное электростатическое поле в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой / Иванова Д.А., Хан М.А., Лян Н.А., Микитченко Н.А. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – №4. – С. 30-35.

Инфекционная и неинфекционная сенсибилизация больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, В.Г. Тимчик, К.В. Негруца, В.И. Голубева, Е.В. Горовнева, Т.С. Разумовская, И.В. Бируля, В.А. Александрин, К.Н. Крякунов // Российский аллергологический журнал. – 2015. – №6. – С.39-53.

Карева, Н.П. Клинико-патогенетические аспекты действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при осложнениях химиотерапии лимфом : дис. ... докт.мед.наук : 14.00.16 / Карева Н.П. – Новосибирск. С. 354.

Кару, Т. Й. Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии: сб. тр. / Низкоинтенсивная лазеротерапия; под ред. Кару Т.Й. [и др.]. – М.: ТОО Фирма Техника, 2000. – С. 71-95.

Кашанская, Е.П. Федорова А.А. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2009. – №2. – С. 19-21.

К вопросу о целесообразности включения общих ванн с биолонгом в реабилитационный комплекс больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания / Айрапетова Н.С., Нитченко О.В., Куликова О.В., Антонович И.В., Уянаева А.И. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2014. – №4. – С. 7-12.

Кончугова, Т.В. Основные достижения и направления развития аппаратной физиотерапии / Кончугова Т.В., Орехова Э.М., Кульчицкая Д.Б. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – №1. – С. 26-31.

Кузнецов, Д.Б. Перспективы применения электромагнитных излучений крайне высокой частоты малой мощности в фармации // Фундаментальные исследования. – 2012. – №10(2). – С. 400-404.

61. Кузьмичева, Л.В. Влияние низкоэнергетического гелий-неонового лазера на адаптационные возможности лимфоцитов / Кузьмичева Л.В., Федотов Г.Г., Киселева Р.Е. // Успехи современного естествознания. – 2007. – №12. – С. 42-45.
62. Куликова, О.В. Применение ультразвука низкой частоты в восстановительном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом: дис. ... канд. мед. наук. / Куликова О.В. – М., 2003. – С. 117.
63. Куличенко, Т.В. Физическая реабилитация детей, страдающих бронхиальной астмой / Куличенко Т.В., Лукина О.Ф. // Российский педиатрический журнал. – 2011. – №1. – С. 17-20.
64. Лазерная терапия в педиатрии / Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я. [и др.]. // ООО «Издательство «Триада». – М., Тверь. – 2009. – 480с.
65. Лазеротерапия в пульмонологии / Щегольков А.М., Клячкин Л.М., Ярошенко В.П. [и др.]. // Пульмонология. – 2000. – №4. – С. 11-17.
66. Малявин, А.Г. Актуальные проблемы современной физической терапии бронхиальной астмы / Малявин А.Г. // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 36-43.
67. Малявин, А.Г. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания / Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. // ГЭОТАР-Медиа. – М. – 2010.
68. Мантейфель, В.М. Снижение компактизации конденсированного хроматина в лимфоцитах человека под влиянием низкоинтенсивного излучения He-Ne-лазера / Мантейфель В.М., Кару Т.Й. // Известия РАН. Серия биология. – 2009. – №6. – С. 654-661.
69. Мартынов, А.И. Модулирующее действие факторов преимущественно физической природы на иммунную систему человека и животных (часть 1) / Мартынов А.И. // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №4. – С. 3-11.
70. Матющенко, О. В. Обоснование выбора терапии аллергических заболеваний у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / О. В Матющенко. – Витебск, 2012. – 139 с.
71. Медицинская реабилитация в 3-х т. / Под ред. Боголюбова В.М. – М. – 2007.
72. Мелик-Касумов, Т.Б. Влияние микроволнового излучения с разными параметрами на афферентную импульсацию в соматическом нерве / Мелик-Касумов Т.Б., Зильберман Р.Д., Улащик В.С. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011. – №2. – С. 7-11.
73. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой / Беляева Л.М., Микульчик Н.В., Войтова Е.В., Панулина Н.И. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. –2014. – №5(11). – С. 112-129.

- Минина, Е.Е. Использование метода индуцированной мокроты для оценки иммуноопосредованных процессов воспаления слизистой оболочки бронхов при легкой бронхиальной астме у детей: дис. ... канд.мед.наук : 14.03.09. / Минина Е.Е. – Челябинск. – 2010. – С. 161.
- Минина, Е.С. Внутрикожная аутосеротерапия как метод иммунореабилитации детей с atopической бронхиальной астмой / Минина Е.С. // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т.14 №4. – С. 78-85.
- Минина, Е.С. Фармакоэкономическая эффективность внутрикожной аутосеротерапии при atopической бронхиальной астме у детей / Минина Е.С. // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т.15 №4. – С. 65-72.
- Мирхайдаров, А.М. Эффективность внутривенного лазерного облучения крови в лечении больных бронхиальной астмой / Мирхайдаров А.М., Альбинская Д.Р., Кофанова Ю.А. // XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, сборник трудов конгресса, Москва, 14–17 октября 2014г. – Москва, 2014. – С. 74.
- Модулирующее влияние ультразвука на афферентную импульсацию соматического нерва / Морозова И.Л., Молчанова А.Ю., Улащик В.С., Куклова Е.Н. // Физиотерапевт. – 2010. – №9. – С. 42-49.
- Морозова И.Л. Модуляция афферентной импульсации нерва некоторыми физическими факторами (экспериментальное исследование) / Морозова И.Л., Нежута А.Ю., Улащик В.С. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – №3. – С. 3-7.
- Москвин, С.В. Лазерная терапия аппаратами серии «Матрикс» и «Лазмик» / Москвин С.В., Пономаренко Г.Н. // ООО «Издательство «Триада». – М., Тверь. – 2015. – 208с.
- Москвин, С.В. Нужен ли расчет дозы для лазерной терапии? / Москвин С.В. // Нелекарственная медицина. – 2012. – №3. – С. 138-139.
- Москвин, С.В. О некоторых заблуждениях, мешающих развитию лазерной терапии / Москвин С.В. // Уральский медицинский журнал. – 2013. – №1(106). – С. 119-121.
- Москвин, С.В. О первичных механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения / Москвин С.В. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – №3. – С. 42-45.
- Москвин, С.В. «Особые зоны» при работе с низкоинтенсивным лазерным излучением / Москвин С.В. // Косметика&Медицина. – 2011. – №4. – С. 70-75.
- Москвин, С.В. Современный этап развития лазерной терапии / Москвин С.В. // Нелекарственная медицина. – 2012. – №3. – С. 140-141.
- Москвин, С.В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». / Москвин С.В. // ООО «Издательство «Триада». – М., Тверь. – Т.2. – 2014. – 896с.

87. Нагаткин, Д.А. Оценка контроля и степени тяжести бронхиальной астмы: современная парадигма / Д.А. Нагаткин, О.В. Нагаткина, А.В. Жестков // Астма и аллергия. – 2014. – №4. – С. 13-16.
88. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е издание, исправленное и дополненное. – М. // Атмосфера. – 2008. – 108с.
89. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / под ред. Чучалина А.Г. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. - // Оригинал-макет. – 2017. – 160с.
90. Немедикаментозная иммунокоррекция / Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. [и др.]. – М. // Национальная академия микологии. – 2002. – 264с.
91. Ненашева, Н.М. Новые возможности лечения тяжелой бронхиальной астмы: от клинических исследований к портретам больных / Н.М. Ненашева // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 3.
92. Низкоинтенсивные лазеры в клинической практике / под ред. И.Г. Ляндерса. – Мн., 1998. – 230с.
93. Никитин, А.В. Анализ эффективности лечения лазеропунктурой хронического риносинусита у больных бронхиальной астмой / А.В. Никитин, И.Э. Есауленко, О.Л. Шаталова // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 93-95.
94. Никитин, А.В. Клиническая эффективность применения, направленного низкоинтенсивного лазерного излучения на область проекции надпочечников у больных бронхиальной астмой / А.В. Никитин, Л.А. Титов // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78 № 3. – С. 39-40.
95. Никитин, А.В. Применение комбинированной лазеротерапии у больных бронхиальной астмой с сопутствующим хроническим риносинуситом / А.В. Никитин, И.Э. Есауленко, Ю.Б. Трещалина // Журнал практической медицины. – 2004. – № 1. – С. 34-38.
96. Никитин, А.В. Применение лазеропунктуры больным бронхиальной астмой с сопутствующим хроническим риносинуситом / А.В. Никитин, И.Э. Есауленко, О.Л. Шаталова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – № 1. – С. 37-39.
97. Никитин, А.В. Применение низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красной части спектра в терапии хронического обструктивного бронхита / Никитин А.В., Москвин С.В., Телегин А.А. // Лазерная медицина. – 2001. – №5(1). – С. 16-18.
98. Новикова, В.И. Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей / Новикова В.И., Новиков П.Д., Титова Н.Д. // Вестник ВГМУ. – 2014. – № 13(4). – С. 110-116.

9. Новиков, Д.К. Аллергическая и псевдоаллергическая бронхиальная астма / Новиков Д.К., Доценко Э.А., Новикова В.И. – Москва–Витебск, 1997. – 336с.
10. Новиков, Д.К. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, №4. – С. 478-480.
11. Новиков, Д.К. Высокая эффективность внутрикожной аутосерогистаминотерапии и аутосеротерапии при холодовой крапивнице / Новиков Д.К., Величинская О.Г. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – №1. – С. 35-42.
12. Новиков, Д.К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация / Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. // Витебск: ВГМУ, 2006. – 198с.
13. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология: руководство / Новиков Д.К., Новиков П.Д. // Мед. лит. – М. – 2009. – 464с.
14. Новиков, Д.К. Лекарственная аллергия. / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков / М.: Национальная академия микологии. – 2001. – С. 222–225.
15. Новиков, Д.К. Медицинская иммунология / Д.К. Новиков. – Минск: «Высшая школа», 2005. – 303с.
16. Новиков, Д.К. Оценка эффективности внутрикожной аутосерогистаминотерапии у пациентов с аутоиммунной крапивницей / Новиков Д.К., Величинская О.Г. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 3. – С. 89-98.
17. Новиков, Д.К. Патология системы иммунитета / Д.К. Новиков // Национальная академия микологии. – М. – 2003. – 368с.
18. Нуртдинова, Г.М. Комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом с применением магнитно-лазерной терапии / Нуртдинова Г.М., Чернышова Л.П., Галимова Е.С. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2011. – №3. – С. 24-27.
19. Оршанкова, А.М. Иммунологические особенности поллиноза и латентной сенсibilизации: дис. ... канд.мед.наук : 14.00.36 / Оршанкова А.М. – М., 2009. – С. 74.
0. Осина, Т.Д. Лазерная коррекция нарушений местной клеточной защиты при бронхиальной астме у детей // Мат. межд. конф. «Новые направления лазерной медицины». – М. – 1996. – №1. – 193с.
1. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов / Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – №16(1). – С. 7-26.
2. Остроносова, Н.С. Лазеротерапия в реабилитации больных бронхиальной астмой / Остроносова Н.С., Саперов В.Н., Андреева И.И. // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 28-35.

113. Охотникова, Е.Н. Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии / Охотникова Е.Н., Шарикадзе Е.В. // Современная педиатрия. – 2015. – № 8(72). – С. 111-116.
114. Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных atopической и смешанной бронхиальной астмой / Зурочка А.В., Дворчик Е.Е., Квятковская С.В., Шестакова Е.В. // Медицинская Иммунология. – 2009. – №11(2-3). – С. 279-286.
115. Пампура, А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии / Пампура А.Н. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 1. – С. 7-15.
116. Патогенетическое обоснование и эффективность применения мелатонина у больных бронхиальной астмой / Литвиненко Г.И., Шурлыгина А.В., Ширинский В.С. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – №14(6). – С. 533-540.
117. Паттерсон, Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л. К. Грэммер, П. А. Гринбергер // пер. с англ. / под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 768 с.
118. Пачкунова, М.В. Провоспалительные цитокины, фенотип лимфоцитов и показатели фагоцитоза у больных ревматоидным артритом: дис. ... канд.мед.наук : 14.01.22 / М.В. Пачкунова. – Ярославль, 2011. – С. 170.
119. Поважная, Е.Л. КВЧ-терапия в профилактике острых респираторных заболеваний у детей с хроническими ЛОР- и аллергическими заболеваниями / Поважная, Е.Л., Мамбеталиева А.С. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 5. – С. 17-21.
120. Показатели иммунитета у детей с бронхиальной астмой в условиях Приамурья и Якутии / Ефименко М.В. [и др.]; Медицинская иммунология. 2013. – 15(4). – С. 383-387.
121. Пономаренко, Г.Н. Общая физиотерапия. Киев, 2004. – 128с.
122. Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия пациентов с нейроаллергодерматозами / Пономаренко Г.Н., Турковский И.И. // Физиотерапевт. – 2011. – №2. – С. 33-37.
123. Пономаренко, Г.Н. Частная физиотерапия. М.: Медицина, 2005. – 744с.
124. Применение инвазивных и неинвазивных методов рефлексотерапии для повышения толерантности к влиянию сезонных метеофакторов и коррекции течения бронхиальной астмы / Семенова Л.Г. [и др.]; Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – №2. – С. 4-8.
125. Присакарь, И.В. Иммуномодулирующая активность миллиметровых волн крайне высокой частоты в норме и в условиях экспериментального

- вторичного иммунодефицита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Присакарь. – Курск, 2000. – 21с.
- Разумов, А.Н. Концепция восстановительной медицины как нового направления медицинской науки и практического здравоохранения. Здоровье здорового человека / Разумов А.Н., Бобровницкий И.П. // Научные основы восстановительной медицины. – М., 2007. – С. 14-24.
- Реакции тимоцитов и спленоцитов мыши на действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот в норме и при системном воспалительном процессе / Гапеев А.Б., Сирота Н.П., Кудрявцев А.А., Чемерис Н.К. // Биофизика. – 2010. – Т.55, № 4. – С. 645-651.
- Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- Регуляторные Т-клетки при аллергии у детей / Донецкова А.Д., Шарова Н.И., Литвина М.М. [и др.]; Медицинская Иммунология. – 2008. – №10(2-3). – С. 159-166.
- Самутина, О.Н. Ультразвук и микроволны миллиметрового диапазона в профилактике послеоперационных иммунодефицитов: дис. ... канд.мед.наук: 14.00.51 / О.Н. Самутина. – М., 2009. – 105с.
- Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме. М.: Медицина-Здоровье. – 2011. – 12с.
- Сидоренко, И.В. Эффективность и безопасность монтелукаста при лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы / Сидоренко, И.В. Захаржевская Т.В. // Российский аллергологический журнал. – 2016. – №2. – С. 44-53.
- Сизякина, Л.П. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности / Л.П. Сизякина, Э.В. Чурюкина // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 11-14.
- Синельникова, Н.А. Особенности иммунного ответа и активации базофилов у детей с хронической крапивницей / Синельникова Н.А., Бычкова Н.В., Калинина Н.М. // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17, №1. – С. 39-46.
- Синотова, О.А. Секреторная активность иммунокомпетентных клеток в условиях воздействия низкоинтенсивными электромагнитными излучениями крайне высокой частоты: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.02. / О.А. Синотова. – Пушкино, 2004. – С. 127.
- Смирнова, О.В. Иммунофизioterapia бронхиальной астмы / Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р., Янченко В.В. // Рецепт. – 2011. – №1(75). – С. 67-78.

137. Смирнова О.В. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р. // Медицинские новости. – 2011. – №5. – С. 18-19.
138. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы / О.М. Курбачева, А.В. Жестков, Д.А. Нагаткин, В.В. Кулагина, О.В. Нагаткина // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 2. – С.10-14.
139. Содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой / Кремер Е.Э., Кириллова Н.А., Теплова Н.В. [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2011. – №5. – С. 21-25.
140. Способ диагностики атопической формы бронхиальной астмы у детей: пат. РФ №2339951; / И.А. Громов, Л.С. Намазова, Е.Л. Семикина, Н.И. Вознесенская. – Опубл. 27.11.2008.
141. Способ метаболической и иммунокорректирующей терапии методом аутосеротерапии / Э.А. Доценко [и др.]: Инструкция на метод МЗ РБ №66-9906. – 1999. – 6 с.
142. Стародубцева И.А. Динамика окислительной модификации белков в сыворотке крови больных вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите на фоне лазерной терапии / Стародубцева И.А., Васильева. Л.В. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – №1. – С. 19-22.
143. Супрун, Е. Н. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы с персистенцией цитомегаловируса у детей: дис. ... канд.мед.наук: 14.00.09 / Супрун, Е. Н. – Хабаровск, 2012. – С. 123.
144. Суринов, Б.П. Современные методы контроля лазерного облучения крови / Суринов Б.П., Каплан М.А, Воронин О.Ю. – Новосибирск. – 1990. – С. 64-65.
145. Сыров, В.В. Реальные возможности современной диагностики аллергии (на правах обзора) / В.В. Сыров // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – № 4(43). – С.17-29.
146. Титов, Л.П. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма / Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. // Медицинские новости. – 2009. – №5. – С. 7-16.
147. Титова, Н.Д. Аутосеротерапия как неспецифический и специфический метод лечения аллергических заболеваний / Н.Д. Титова, О.В. Смирнова // Российский аллергологический журнал. Москва. – 2011. – №4(1). – С. 380-381.
148. Титова, Н.Д. Гетерогенность механизмов аллергии при бронхиальной астме у детей / Титова Н.Д. // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т.12, №3. – С. 251-253.
149. Титова, Н.Д. Иммунодиагностика и иммунотерапия аллергии, индуцированной структурно разными видами аллергенов: дис. ... докт.мед.наук.: 14.03.09. / Н.Д. Титова. – 2012.

- Титова, Н.Д. Обоснование применения аутосеротерапии при atopическом дерматите у детей / Н.Д. Титова, Е.Г. Асирян // Рецепт. – 2011. – 1(75). – С. 59-66.
- Титова, Н.Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н.Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – №4. – С.47-57.
- Титова, Н.Д. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией / Н.Д. Титова, Е.Г. Асирян // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – №1. – С.78-86.
- Улащик, В.С. Иммунокоррекция: использование лечебных физических факторов / В.С. Улащик // Здоровоохранение. – 2017. – № 3. – С. 9-17.
- Улащик, В.С. Иммуномодулирующее действие лечебных физических факторов // Медицинские новости. – 2006. – №11. – С. 8-13.
- Улащик В.С. Основы общей физиотерапии. – Мн.: Книжный дом. – 2008. – 640с.
- Улащик, В.С. Рецепторы кожи и лечебные физические факторы / В.С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – №94(5). С. 48-57.
- Улащик В.С., Чиркин А.А. Ультразвуковая терапия. – Мн. – 1983.
- Ушаков, А.А. Практическая физиотерапия (2-е изд. испр. и доп.) – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2009. – 608с.
- Федоров, В.И. Исследование биологических эффектов электромагнитного излучения субмиллиметровой части терагерцевого диапазона / В.И. Федоров // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – №2. – С. 17-27.
- Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля / Н.М. Ненашева, А.С. Белевский, Р.С. Фассахов, А.В. Емельянов // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4-5. – С.43-54.
- Физиобальнеотерапия в профилактике погодообусловленных обострений у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Уянаева, Н.С. Айрапетова, Н.Г. Бадалов, Ю.Ю. Тупицына, Н.В. Львова, О.В. Нитченко, М.А. Уянаева, И.В. Ксенофонтова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – №6. – С.17-22.
- Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, М.А. Хан, Д.А. Иванова, И.М. Чукина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – №6. – С. 47-53.
- Фомина, Д. С. Фенотипирование бронхиальной астмы с элементами эндотипирования: перспективы развития направления / Фомина Д.С., Дробик О.С., Горячкина Л.А. // Consilium Medicum. – 2012. – №11. – С. 55-57.

164. Хан, М. А. Принципы и современные технологии медицинской реабилитации в детской пульмонологии / Хан М.А., Мизерницкий Ю.Л., Лян Н.А. // Детская и подростковая реабилитация. – 2012. – № 2(19). – С. 53-62.
165. Царев, С. В. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме / Царев С.В., Хаитов М.Р. // Русский медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 136-139.
166. Цитотоксическая активность натуральных киллерных клеток селезенки крыс после проведения циклофосфамида и КВЧ-облучения кожи // Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., И.А. Козинец [и др.]. // Физиология и патология иммунной системы. – 2006. – № 10. – С. 3-6.
167. Чернышова, Л.А., Хан, М.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия в педиатрии. – М.: ТОО «Фирма «Техника». – 1998. – 33с.
168. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. – М.: Агар. – 1997. – Т.1,2.
169. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 5-11.
170. Чучалин, А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания / А.Г. Чучалин // Российский медицинский журнал. – 2002. – С.1047.
171. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / А. Г. Чучалин. – М.: Атмосфера, 2002. – 272с.
172. Чуян, Е. Н. Нейроиммуноэндокринные механизмы действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты / Чуян, Е. Н., Темурьянц Н.А. // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2005. – № 3(39). – С. 17-31.
173. Шибанова, Н.В. Клинико-функциональные и иммунологические подходы к оптимизации лечения бронхиальной астмы у детей: дис. ... канд.мед.наук: 14.00.09. / Н.В. Шибанова. – Самара, 2007. – 139 с.: 9 ил.
174. Шумилина, Ю.В. Иммуномодулирующее действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот в норме и при патологии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. / Шумилина Ю.В. – Пушкино, 2006.
175. Юсупалиева, М. М. Динамика качества жизни больных бронхиальной астмой на этапе восстановительного лечения с применением физиотерапевтических методов / М.М. Юсупалиева // XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, сборник трудов конгресса, Москва, 14-17 октября 2014. – М., 2014. – С. 225.
176. Юсупалиева, М.М. Эффективность комбинированной лазеротерапии в лечении больных бронхиальной астмой, сочетающийся с аллергическим ринитом / М.М. Юсупалиева, В.М. Савченко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – № 94(4). – С. 14-18.

7. Янченко, В.В. Фенотипирование базофилов крови IgE-связывающим пептидом при хронической крапивнице / В.В. Янченко, О.Г. Величинская, Д.К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – №2. – С. 19-22.
8. Ярилин, А.А. Регуляторные Foxp3+Т-клетки и их роль при аллергии / Ярилин А.А., Донецкова А.Д. // Российский аллергологический журнал. – 2005. – №2. – С. 22-26.
9. A central regulatory role for eosinophils and the eotaxin / P.C. Fulkerson, C.A. Fischetti, M.L. McBride, L.M. Hassman, S.P. Hogan, Rothenberg // *ME CCR3 axis in chronic experimental allergic airway inflammation. Proc Natl Acad Sci.* – 2006. – №103. – P. 16418-16423.
10. Activation and inhibition of adaptive immune response mediated by mast cells / E. Toniato, I. Frydas, I. Robuffo, G. Ronconi, Al. Caraffa, S.K. Kritas, P.J. // *Conti Biol Regul Homeost Agents.* – 2017. – №31 (3). – P. 543-548.
11. A Distinct Inhibitory Function for miR-18a in Th17 Cell Differentiation J / Montoya M.M., Maul J., Singh P.B., Pua H.H., Dahlström F., Wu. N, Huang X., Ansel K.M., Baumjohann D. // *Immunol.* – 2017. – №199 (2). – P. 559-569.
12. Advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2010 / Broide D.H., Finkelman F., Bochner B.S., Rothenberg M.E. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – №127 (3). – P.689-695.
13. Agertoft, L. Effect of long – term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma / L. Agertoft, S. Pedersen // *The New England Journal of Medicine.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1064-1069.
14. Agrawal, D. K. Pathogenesis of Allergic Airway Inflammation / D.K. Agrawal, Z. Shao // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2010. – №10 (1). – P. 39-48.
15. Airway basophils are increased and activated in eosinophilic asthma / Y. Suzuki, K. Wakahara, T. Nishio, S. Ito, Y. Hasegawa // *Allergy.* – 2017. – № 72 (10). – P. 1532-1539.
16. Airway Wall Expression of OX40/OX40L and Interleukin-4 in Asthma / S. Siddiqui [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, № 4. – P. 797-804.
17. Allen, D.B. Systemic effects of inhaled corticosteroids in children / D.B. Allen // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2004. – Vol. 16. – P. 440-444.
18. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) / J. Bousquet [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 86. – P. 8-160.
19. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs / Bousquet J., Schunemann H.J., Samolinski B. et al // *Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol.130. – P. 1049-1062.
20. Allergy-related changes in levels of CD8+CD25+FoxP3(bright) Treg cells and FoxP3 mRNA expression in peripheral blood: the role of IL-10 or TGF-

- beta / Eusebio M., Kuna P., Kraszula L. [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost Agents*. – 2014. – №28 (3). – P. 461-470.
191. Allie, S. R. Pulmonary immunity to viruses / Allie S.R., Randall T.D. // *Clin Sci (Lond)*. – 2017. – №131 (14). – P. 1737-1762.
192. Aminolevulinic Acid-mediated Sonodynamic Therapy Reverses Macrophage and Dendritic Cell Passivity in Murine Melanoma Xenografts / Shan Wang, Zheng Hu, Xiaolong Wang, Chuanwen Gu, Zhongxiuzi Gao, Wenwu Cao, Jinhua Zheng [et al.] // *Ultrasound in medicine and biology*. – 2014. – №40 (9). – P. 2125-2133.
193. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics / Flood-Page P., Andrew Menzies-Gow, Simon Phipps, Sun Ying, Arun Wangoo, Mara S. Ludwig, Neil Barnes, Douglas Robinson, A. Barry Kay // *J Clin Invest*. – 2003. – №112 (7). – P. 1029-1036.
194. Asthma bronchial phenotypes and their treatment – a current view / Vrlik M., Dzurilla M., Bucova M., Kantarova D., Buc M. // *Acta med*. – 2009. – Vol. 9 (3). – P. 3-1137.
195. Asthma exacerbations in a tertiary hospital: clinical features, triggers, and risk factors for hospitalization / Pola-Bibian B., Dominguez-Ortega J., Vilà-Nadal G., Entrala A., González-Cavero L., Barranco P., Cancelliere N., Díaz-Almirón M., Quirce S. // *J. Investig Allergol Clin Immunol*. – 2016.
196. Asthma phenotyping, therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? / Sittka A., Vera J., Lai X., Schmeck B.T. // *Pediatr Res*. – 2013. – №73 (4 Pt 2). – P. 543-552.
197. Autologous serum therapy in chronic urticaria: old wine in a new bottle / A.K. Bajaj, A. Saraswat, A. Upadhyay et al. // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. – 2008. – Vol.74 (2). – P.109-113.
198. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial / P. Staubach, K. Onnen, A. Vonend et al. // *Dermatology*. – 2006. – Vol. 212(2). – P.150-159.
199. B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin M antibodies are nonredundant components of the protective response to influenza virus infection / Baumgarth N., Herman O.C., Jager G.C., Brown L.E., Herzenberg L.A., Chen J. // *J Exp Med*. – 2000. – Vol. 192 (2). – P. 271-280.
200. Boulet, L. Clinically Relevant Outcome Measures for New Therapies of Asthma Using Pharmaceutical and Biologic Agents / Boulet, L., Chanez P. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 213-219.
201. Barnes, P.J. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma / P.J. Barnes // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1998. – Vol. 102, № 4. – P. 531-538.
202. Basophil activation test for inhalant allergens in pediatric patients with allergic rhinitis / Ogulur I., Kiykim A., Baris S., Ozen A., Yuce E.G., Kara-

- koc-Aydiner E. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 97. – P. 197-201.
3. Basophil Activation Test with Food Additives in Chronic Urticaria Patients / Kang M.G., Song W.J., Park H.K., Lim K.H., Kim S.J., Lee S.Y., Kim S.H., Cho S.H., Min K.U., Chang Y.S. // *Clinical Nutrition Research.* – 2014. – Vol. 3. – P. 9-16.
4. Basophils and allergic inflammation Glossary / Siracusa M.C., Kim B.S., Spergel J.M., Artis D. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 132. – P. 789-801.
5. B cell subsets are modulated during allergic airway inflammation but are not required for the development of respiratory tolerance in a murine model / Habener A., Behrendt A.K., Skuljec J., Jirno A.C., Meyer-Bahlburg A., Hansen G. // *Eur J Immunol.* – 2017. – Vol. 47(3). – P. 552-562.
6. Bertuglia, S. Mechanisms by which low-intensity ultrasound improve tolerance to ischemia-reperfusion injury / S. Bertuglia // *Ultrasound Med Biol.* – 2007. – Vol. 33 (5). – P. 663-671.
7. Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation / Kabashima K., Nakashima C., Nonomura Y., Otsuka A., Cardamone C., Parente R., De Feo G., Triggiani M. // *Immunol Rev.* – 2018. – Vol. 282(1). – P. 114-120.
8. Biomarkers of eosinophilic inflammation in asthma / Loutsios C., Farahi N., Porter L., Lok L.S., Peters A.M., Condliffe A.M., Chilvers E.R. // *Expert Rev Respir Med.* – 2014. – Vol. 8(2). – P. 143-150.
9. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes / Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M., de Nijs S.B., de Groot J.C., Wang J., Weersink E.J., ten Brinke A., Bossuyt P.M., Bel E.H. // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 46(3). – P. 688-696.
0. Blood eosinophil-to-basophil ratio in patients with sinonasal polyps: Does it have a clinical role? / Brescia G., Barion U., Zanotti C., Cinetto F., Giacomelli L., Martini A., Marioni G. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 119 (3). – P. 223-226.
1. B-lymphocytes as key players in chemical-induced asthma / De Vooght V., Carlier V., Devos F.C., Haenen S., Verbeken E., Nemery B., Hoet P.H., Vanoirbeek J.A. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(12). – 83228e.
2. B-lymphocytes regulate airway granulocytic inflammation and cytokine production in a murine model of fungal allergic asthma / Ghosh S., Hoselton S.A., Asbach S.V., Steffan B.N., Wanjara S.B., Dorsam G.P., Schuh J.M. // *Cell Mol Immunol.* – 2015. – Vol. 12(2). – P. 202-212.
3. Boligan, K. F., von Gunten S. Innate lymphoid cells in asthma: cannabinoids on the balance. *Allergy.* – 2017. – Vol. 72 (6). – P. 839-841.
4. Boulet, L.P. Asthma-related comorbidities / L.P. Boulet, M.E. Boulay // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2011. – Vol. 5 (3). – P. 377-393.

215. Boulet, L. Clinically Relevant Outcome Measures for New Therapies of Asthma Using Pharmaceutical and Biologic Agents / Boulet L., Chanez P. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 213-219.
216. Broide, D. H. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling / D.H. Broide // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 121(3). – P. 560-572.
217. Brusselle, G.G. Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma / Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. // *Nature Medicine.* – 2013. – Vol. 19. – P. 977-979.
218. Bruurs, M. L. The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: a systematic review of the literature / Bruurs M.L., van der Giessen L.J., Moed H. // *Respir Med.* – 2013. – Vol. 107 (4). – P. 483-494.
219. Bush, A. WHO universal definition of severe asthma / Bush A., Zar H.J. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 115-121.
220. Busse, W.W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations / Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 9743. – P. 826-834.
221. CD203c expression-based basophil activation test for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis / Chinuki Y., Kaneko S., Dekio I. et al. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 129. – P. 1404-1406.
222. CD4⁺ T cells enhance the unloaded shortening velocity of airway smooth muscle by altering the contractile protein expression / Matusovsky O.S., Nakada E.M., Kachmar L. et al. // *J Physiol.* – 2014. – Vol. 15 (592). – P. 2999-3012.
223. CD8(+) T activation attenuates CD4(+) T proliferation through dendritic cells modification / Chen D., Wang Y., Wang H. [et al.] // *Cell Immunol.* – 2015. – Vol. 296(2). – P. 138-148.
224. Changes in circulating immunosuppressive cytokine levels of cancer patients after high intensity focused ultrasound treatment / Zhou Q., Zhu X.Q., Zhang J., Xu Z.L., Lu P., Wu F. // *Ultrasound Med Biol.* – 2008. – Vol. 34(1). – P. 81-87.
225. Chymase-positive mast cells play a role in the vascular component of airway remodeling in asthma / Zanini A., Chetta A., Saetta M. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 329-333.
226. Co-culture of human bronchial fibroblasts and CD4⁺ T cells increases Th17 cytokine signature / Loubaki L., Hadj-Salem I., Fakhfakh R. [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 5. – P. 8-12.
227. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification / Corren // *J. Discov Med.* – 2015. – Vol. 15 (83). – P. 243-249.
228. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe / Cardona V. [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 14.

229. Cutting edge: mechanisms of IL-2-dependent maintenance of functional regulatory T-cells / Barron L., Dooms H., Hoyer K.K. et al. // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185 (11). – P. 6426-6430.
230. Decreased FoxP3 protein expression in patients with asthma / Provoost S., Maes T., van Durme Y.M. et al. // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64. – P. 1539-1546.
231. Delmas, M.C. Pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Asthma in France: A review of descriptive epidemiological data. / M.C. Delmas, C. Fuhrman // *Revue des maladies respiratoires.* – 2010. – Vol. 27, №2. – P. 151-159.
232. Development of Asthma in Inner-City Children: Possible Roles of MAIT Cells and Variation in the Home Environment / Chandra S., Wingender G., Greenbaum J.A., Khurana A., Gholami A.M., Ganesan A.P., Rosenbach M., Jaffee K., Gern J.E., Wood R., O'Connor G., Sandel M., Kattan M., Bacharier L., Togias A., Horner A.A., Kronenberg M. // *J. Immunol.* – 2018. – Vol. 200 (6). – P. 1995-2003.
233. Distribution characteristics of serum specific IgE for inhaled allergens in children with different airway allergic diseases / Zhu K., Hou X.L., Huang H.J., Wang Y.R., Ren Y.X., Ni X., Xiang L. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 19(11). – P. 1185-1190.
234. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach / Michael J. Abramson, Jennifer L. Perret, Shyamali C. Dharmage, Vanessa M. McDonald, Christine F. McDonald // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 945-962.
235. Durrant, D.M. Emerging roles of T-helper subsets in the pathogenesis of asthma / Durrant D.M., Metzger D.W. // *Immunological Investigations.* – 2010. – Vol. 39. – P. 526-549.
236. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria / Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M., Knol E.F., Maurer M., Raap U., Schmid-Grendelmeier P., Skol P. S., Grattan C. E. H. // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68. – P. 27-36.
237. Effect of cyclophosphamide and 61.22 GHz millimeter waves on T-cell, B-cell, and macrophage functions / Makar V.R., Logani M.K., Bhanushali A. [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2006. – Vol. 27. – P. 458-466.
238. Effects of high – dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function / D.K. Lee [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* – 2004. – Vol. 93, № 3. – P. 253–258.
239. Effect of hypokinetic stress and low intensity electromagnetic field of extremely high frequency on changes of cytokine concentration in rat blood / Chuian O.M., Temur'iants N.A., Makhonina M.M. [et. al.] // *Fiziol Zh.* – 2005. – Vol. 51, № 6. – P. 70-78.

240. Effect of low-level laser therapy on allergic asthma in rats / Wang X.Y., Ma W.J., Liu C.S. [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2014. – Vol. 29 (3). – P. 1043-1050.
241. Effect of low-level laser therapy on skin fibroblasts of streptozotocind diabetic rats / Mirzaei M., Bayat M., Mosafa N. [et al.] // *Photomed Laser Surg.* – 2007. – Vol. 25(6). – P. 519-525.
242. Effect of Low Level Laser Therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation / Alves A.C., Vieira R., Leal-Junior E. [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2013. – Vol. 15 (5). – P. 116.
243. Effect of millimeter waves on natural killer cell activation / Makar V.R., Logani M.K., Bhanushali A. [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2005. – Vol. 5. – P. 10-19.
244. Elementary processes in cells after light absorption do not depend on the degree of polarization: implications for the mechanisms of laser phototherapy / Karu T.I., Pyatibrat L.V., Moskvina S.V. [et al.] // *Photomedicine and Laser Surgery.* – 2008. – Vol. 26(3). – P. 76-80.
245. Emerging molecular phenotypes of asthma / Anuradha Ray, Timothy B. Oriss, and Sally E. Wenzel. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2015. – Vol. 308(2). – P. 130-140.
246. Enhanced antigen presenting and T cell functions during late-phase allergic responses in the lung / Liu M.C., Xiao H.Q., Breslin L.M., Bochner B.S., Schroeder J.T. // *Clin Exp Allergy.* – 2018. – Vol. 48(3). – P. 334-342.
247. Eosinophils express functional IL-13 in eosinophilic inflammatory diseases / Schmid-Grendelmeier P., Altnauer F., Fischer B., Bizer C., Straumann A., Menz G., Blaser K., Wüthrich B., Simon H.U. // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 169(2). – P. 1021-1027.
248. Evaluation of the improvement effect of laser acupuncture biostimulation in asthmatic children by exhaled inflammatory biomarker level of nitric oxide / Dabbous O.A., Soliman M.M., Mohamed N.H., Elseify M.Y., Elsheikh M.S., Alsharkawy A.A., Abd Al Aziz M.M. // *Lasers Med Sci.* – 2017. – Vol. 32(1). – P. 53-59.
249. Expression of Basophil Activation Markers in Pediatric Asthma / Abdullahi M., Ranjbaran R., Alyasin S., Keshavarz Z. [et al.] // *Iran J Immunol.* – 2016. – № 13(1). – P. 27-36.
250. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma / ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164 (5). – P. 744-748.
251. Fahy, J.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies. *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 256-259.
252. Fahy, J. V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many / Fahy J. V. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15(1). – P. 57-65.

63. Fajt, M.L. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care / Fajt M.L., Wenzel S.E. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135 (2). – P. 299-310.
64. Fajt, M.L. Biologic therapy in asthma: entering the new age of personalized medicine / Fajt M.L., Wenzel S.E. // *J Asthma.* – 2014. – Vol. 51(7). – P. 669-676.
65. Farkhutdinov, U.R. Intravascular laser irradiation of blood in the treatment of patients with bronchial asthma / Farkhutdinov U.R. // *Ter Arkh.* – 2007. – Vol. 79 (3). – P. 44-48.
66. Feld I-airway inflammation prevention and treatment by co-immunization vaccine via induction of CD4⁺CD25-Foxp3⁺ Treg cells / Yechun Pei, Shuang Geng, Lin Liu [et al.]. // *Hum Vaccin Immunother.* – 2013. – Vol. 9(5). – P. 1019-1031.
67. Feng, Y. Bioeffects of Low-Intensity Ultrasound In Vitro: Apoptosis, Protein Profile Alteration, and Potential Molecular Mechanism / Feng, Y., Tian Z., Wan M. // *Journal of ultrasound in medicine.* – 2010. – Vol. 29. – P. 963-974.
68. Florence. Biomarkers in the Management of Difficult Asthma / Florence, Sophie Demarche, Renaud Louis // *Curr Top Med Chem.* – 2016. – Vol. 16(14). – P. 1561-1573.
69. Focused ultrasound development and clinical adoption: 2013 update on the growth of the field / Tyshlek D., Aubry J.F., Ter Haar G., Hananel A., Foley J., Eames M., Kassell N., Simonin H.H. // *J Ther Ultrasound.* – 2014. – v. 2. – P. 2.
70. Fontenot, J.D. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells / Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. // *Nat. Immunol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 330-336.
71. Funk, J.O. Helium-neon laser irradiation induces effects on cytokine production at the protein and the mRNA level // *Exp. Dermatol.* – 1993. – Vol. 2. – P. 75-83.
72. Fux, M. Sputum basophils and asthma diagnosis: dawn of a new era? / Fux M., von Garnier C. // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72(10). – P. 1437-1439.
73. Gapeyev, A.B. Exposure of tumor-bearing mice to extremely high-frequency electromagnetic radiation modifies the composition of fatty acids in thymocytes and tumor tissue / Gapeyev A.B., Kulagina T.P., Aripovsky A.V. // *International Journal of Radiation Biology.* 2013. – T. 89, № 8. – P. 602-610.
74. Gapeyev, A.B. Features of anti-inflammatory effects of modulated extremely high-frequency electromagnetic radiation / Gapeyev A.B., Mikhailik E.N., Chemeris N.K. // *Bioelectromagnetics.* – 2009. – Vol. 30, № 6. – P. 454-461.
75. Gapeyev, A.B. Modifying effects of low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation on content and composition of fatty acids in thymus of mice exposed to x-rays / Gapeyev A.B., Kulagina T.P., Aripovsky A.V. // *International Journal of Radiation Biology.* – 2015. – T. 91, № 3. – P. 277-285.

266. Gauthier, Marc Evolving Concepts of Asthma / Gauthier Marc, Ray Anuradha, and Wenzel Sally E. *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 192 (6). – P. 660–668.
267. Gibeon, D. Recent changes in the drug treatment of allergic asthma / Gibeon D., Menzies-Gow A. // *Clin Med.* – 2013. – Vol. 13(5). – P. 477–481.
268. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010 / Lozano R., Naghavi M., Foreman K. [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
269. Global Initiative for Asthma (GINA). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пересмотр 2006 г. / Пер. с англ. М.: «Атмосфера», 2007. – 103 с.
270. Global Initiative for asthma – NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2016. [Electronic resource]. www.ginasthma.org. 30.03.2018.
271. Global Strategy for asthma management and prevention GINA. URL [Electronic resource] [Electronic resource] <http://www.slideshare.net/cristobalbunuel/gina-report-2015>. 30.03.2018.
272. Greaves, M. Chronic urticaria / M.Greaves // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105 (4). – P.664–672.
273. Gu, Z.W. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response / Gu Z.W., Wang Y.X., Cao Z.W. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(14). – P. 22361–22369.
274. Hall, S. Key Mediators in the Immunopathogenesis of Allergic Asthma / Hall S., Agrawal D.K. // *Int Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 23(1). – P. 316–329.
275. Hawkins, D Biological effects of helium-neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts / Hawkins D, Abrahamse H. // *Photomedicine and Laser Surgery.* – 2005. – Vol. 23 (3). – P. 251–259.
276. Helium-neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria / Hu W.P., Wang J.J., Yu C.L. [et al.]. // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 2048–2057.
277. High-Intensity Focused Ultrasound Tumor Ablation Activates Autologous Tumor-Specific Cytotoxic T Lymphocytes / Ji-Zhu Xia, Fang-Lin Xie, Li-Feng Ran, Xun-Peng Xie, Yan-Min Fan, Feng Wu // *Ultrasound in medicine and biology.* – 2012. – Vol. 38 (8). – P. 1363–1371.
278. Hirose, M. Asthma phenotypes / Hirose M., Horiguchi T. // *J Gen Fam Med.* – 2017. – Vol. 18 (5). – P. 189–194.
279. Horejs-Hoeck, J. Inhibition of immunoglobulin E synthesis through Fc gammaRII (CD32) by a mechanism independent of B-cell receptor co-cross-linking / J. Horejs-Hoeck, A. Hren, G.C. Mudde // *J. Immunology.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 407–415.

30. House dust mite-driven asthma and allergen-specific T cells depend on B cells when the amount of inhaled allergen is limiting / Dullaers M., Schuijs M.J., Willart M., Fierens K., Van Moorlegghem J., Hammad H., Lambrecht B.N. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 140 (1). – P. 76-88.
31. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nature Medicine* / Hammad H., Chieppa M., Perros F. [et al.]. – 2009. – Vol. 15. – P. 410-416.
32. Huber, M. Change of paradigm: CD8⁺ T-cells as important helper for CD4⁺ T-cells during asthma and autoimmune encephalomyelitis / Huber M., Lohoff M. // *Allergo J. Int.* – 2015. – Vol. 24. – P. 8-15.
33. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders / L.P. Shek [et al.] // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60. – P. 912-919.
34. Identification and quantification of basophils in the airways of asthmatics following segmental allergen challenge / Dijkstra D., Hennig C., Hansen G., Biller H., Krug N., Hohlfeld J.M. // *Cytometry A.* – 2014. – Vol. 85(7). – P. 580-587.
35. Raedler, D. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma / Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135 (1). – P. 81-91.
36. IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department / D.J. Hill [et al.]. // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 151. – P. 359-363.
37. IL-4 promotes airway eosinophilia by suppressing IFN-gamma production: defining a novel role for IFN-gamma in the regulation of allergic airway inflammation / Cohn L., Herrick C., Niu N., Homer R., Bottomly K. // *J Immunol.* – 2001. – Vol. 166 (4). – P. 2760-2767.
38. Increased activation-induced cell death of high IFN-gamma-producing T(H)1 cells as a mechanism of T(H)2 predominance in atopic diseases / Akkoc T., de Koning P.J., Ruckert B. [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 652-658.
39. Increased IgE⁺ B Cells in Sputum, but Not Blood, Bone Marrow, or Tonsils, after Inhaled Allergen Challenge in Subjects with Asthma / Oliveria J.P., Salter B.M., MacLean J., Kotwal S., Smith A., Harris J.M., Scheerens H., Sehmi R., Gauvreau G.M. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 196 (1). – P. 107-109.
40. Indices of lower airway inflammation in children monosensitized to house dust mite after nasal allergen challenge / A. Inal [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63. – P. 1345-1351.
41. Inflammatory biomarkers in airways of patients with severe asthma compared with nonsevere asthma / Macedo P., Hew M., Norreggo A. [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – Vol. 39. – P. 1668-1676.
42. Influence of the programmed cell death of lymphocytes on the immunity of patients with atopic bronchial asthma / Cyrille Alode Vodounon, Christophe

- Boni Chabi, Ylia Valerevna Skibo, Vincent Ezin, Nicolas Aikou, Simeon Oloni Kotchoni, Simon Ayeleroun Akpona, Lamine Baba-Moussa, and Zinaida Ivanovna Abramova // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 10 (1). – P. 14.
293. Inhibition of airway remodeling in IL-5 deficient mice / Cho J.Y., Miller M., Baek K.J., Han J.W., Nayar J., Lee S.Y. [et al.] // *J Clin Invest.* – 2004. – Vol. 133. – P. 551-560.
 294. Innate lymphoid cells and asthma / Yu S., Kim H.Y., Chang Y.J. [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 133. – P. 943-950.
 295. Inoue, K. Altered lymphocyte proliferation by low dosage laser irradiation / Inoue K., Nishioka J., Hukuda S. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 521-523.
 296. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / Chung K.F., Wenzel S., Brozek J. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 343-373.
 297. International consensus on (ICON) pediatric asthma / Papadopoulos N.G. [et al.] // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – P. 976-997.
 298. Investigation of markers of allergic sensitization and viral infections in children with allergy and asthma / Dubakienė R., Rubinaitė V., Petronytė M., Dalgėdienė I., Rudzevičienė O., Dubakaitė D., Rudalevičienė P., Žvirblienė A. // *Acta Med Litu.* – 2017. – Vol. 24 (3). – P. 145-152.
 299. Jacobsen, E.A. Re-defining the unique roles for eosinophils in allergic respiratory inflammation / Jacobsen E.A., Lee N.A., Lee J. // *J. Clin Exp Allergy.* – 2014. – Vol. 44 (9). – P. 1119-1136.
 300. Jahr, S. Effect of treatment with lowintensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphedema / Jahr S., Schoppe B., Reissbauer A. // *J. Rehabil Med.* – 2008. – Vol. 40 (8). – P. 645-650.
 301. Jayasiri, B. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma / B. Jayasiri, C. Perera // *Respirology.* – 2005. – Vol. 10. – P. 385-388.
 302. Karlsson, M.R. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children which have outgrown cow's milk allergy / Karlsson M.R., Rugtveit J., Brandtzaeg P. // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199. – P. 1679-1688.
 303. Karu, T.I. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide / Karu T.I., Pyatibrat L.V., Afanasyeva N.I. // *Lasers Surg. Med.* – 2005. – Vol. 36. – P. 307-314.
 304. Kay, A.B. Allergy and allergic diseases – first of two parts. // *Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 30-37.
 305. Kearley, J. CD4+CD25+ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling / Kearley J., Robinson

- D.S., Lloyd C.M. // J Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol. 122. – P. 617-624.
6. Kim, Chang-Keun. Infection, eosinophilia and childhood asthma / Kim Chang-Keun, Callaway Zak, Fujisawa Takao // Asia Pac Allergy. – 2012. – Vol. 2 (1). P. 3-14.
7. Kinetic of regulatory CD25^{high} and activated CD134⁺ (OX40) T lymphocytes during acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation / Sanchez J., Casano J., Alvarez M.A. [et al.]. // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 126 (5). – P. 697-703.
8. Kumar, M. N. K. Laser-facilitated epicutaneous immunotherapy to IgE-mediated allergy / Kumar M.N.K., Zhou C., Wu M.X. // J Control Release. – 2016. – Vol. 235. – P. 82-90.
9. Kuroda, E. Particulates Induce Type-2 Immune Responses / Kuroda E., Ishii K.J. // Nihon Eiseigaku Zasshi. – 2017. – Vol. 72 (1). – P. 27-31.
10. Lagos, J.A. Montelukast in the management of allergic rhinitis / Lagos J.A., Marshall G.D. // Ther. Clin. Risk. Manag. – 2007. – Vol. 3. – P. 327-332.
1. Larche, M. Regulatory T Cells in Allergy and Asthma // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1007-1014.
2. Laser acupuncture for the treatment of asthma in children: a systematic review of randomized controlled trials / Zhang J., Li X., Xu J., Ernst E. // J Asthma. – 2012. – Vol. 49 (7). – P. 773-777.
3. Laser acupuncture in treatment of childhood bronchial asthma / Elseify M.Y., Mohammed N.H., Alsharkawy A.A., Elseoudy M.E. // J Complement Integr Med. – 2013. – v. 10.
4. Laser photomodulation of gene expression and release of growth factors cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies / Peplow P.V., Chung T.Y., Ryan B. [et al.] // Photomed. Laser. Surg. – 2011. – Vol. 29. – P. 285-304.
5. Lauer, S. The Advance of Personalized and Stratified Therapies in Bronchial Asthma: Phenotypes – Endotypes – Biomarkers / Lauer S., Renz H. // The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – Vol. 24. – №3. – P. 113-125.
6. Lee, J.H. The levels of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells in pediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma / Lee J.H., Yu H. // Clin. and Exp. Immunology. – 2007. – Vol. 148. – P. 53-63.
7. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum IgE concentrations / A. Mari [et al.] // Science. – 1994. - Vol. 264. – P. 1152-1156.
8. Lio, P.A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis // Curr Allergy Asthma Rep. – 2013. – №13(5). – P. 528-538.
9. Liu, C.F. Efficacy of acupuncture in children with asthma: a systematic review / Liu C.F., Chien L.W. // Ital J Pediatr. – 2015. – Vol. 41. – P. 48.

320. Liu, W. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells. / Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z. // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203 (7). – P. 1701-1711.
321. Löwhagen, O. Physiotherapy in asthma using the new Lotorp method / Löwhagen O., Bergqvist P. // *Complement Ther Clin Pract.* – 2014. – Vol. 20 (4). – P. 276-279.
322. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) influences the multilineage differentiation of mesenchymal stem and progenitor cell lines through ROCK-Cot/Tp12-MEK-ERK signaling pathway / J. Kusuyama, Bandow K., Shamoto M., Kakimoto K., Ohnishi T., Matsuguchi T. // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289 (15). – P. 10330-10344.
323. Low-level laser irradiation affects the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulinlike growth factor-I (IGF-I), and receptor of IGF-I (IGFBP3) from osteoblasts / Saygun I., Nizam N., Ural A.U. [et al.] // *Photomed Laser Surg.* – 2012. – Vol. – 30 (3). – P. 149-154.
324. Low level laser therapy (LLLT): attenuation of cholinergic hyperreactivity, beta(2)-adrenergic hyporesponsiveness and TNF-alpha mRNA expression in rat bronchi segments in E. coli lipopolysaccharide-induced airway inflammation by a NF-kappaB dependent mechanism / Mafra de Lima F., Costa M.S., Albertini R., Silva J.A. Jr, Aimbire F. // *Lasers Surg Med.* – 2009. – Vol. 41 (1). – P. 68-74.
325. Low-level laser therapy inhibits bronchoconstriction, Th2 inflammation and airway remodeling in allergic asthma / Silva V.R., Marcondes P., Silva M. [et al.]. // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2014. – Vol. 1 (194). – P. 37-48.
326. Low-level laser therapy suppresses the oxidative stress-induced glucocorticoids resistance in U937 cells: relevance to cytokine secretion and histone deacetylase in alveolar macrophages / Souza N.H., Marcondes P.T., Albertini R. [et al.] // *J Photochem Photobiol B.* – 2014. – Vol. 5 (130). – P. 327-336.
327. MacGlashan, D. Jr. Expression of CD203c and CD63 in human basophils: relationship to differential regulation of piecemeal an anaphylactic degranulation processes // *Clin. Exp. Allergy.* – 2010. – № 40 (9). – P. 1365-1377.
328. Manni, M.L. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection / Manni M.L., Robinson K.M., Alcorn J.F. // *Expert Review of Respiratory Medicine.* – 2014. – Vol. 8. – P. 25-42.
329. Markers of eosinophilic and neutrophilic inflammation in bronchoalveolar lavage of asthmatic and atopic children / Snijders D., Agostini S., Bertuola F., Panizzolo C., Baraldo S., Turato G., Faggian D., Plebani M., Sietta M., Barbato A. // *Allergy.* – 2010. – Vol. 65 (8). – P. 978-985.
330. Mast cell infiltration discriminates between histopathological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease / Ballarin A., Bazzan E., Zenteno R.H., Turato G., Baraldo S., Zanovello D., Mutti E., Hogg J.C., Sietta M., Cosio M.G. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 186 (3). – P. 233-239.

31. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma / Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A., Holgate S.T., Wardlaw A.J., Pavord I.D. // *N Eng J Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1699-1705.
32. Mast cell, pro-inflammatory and anti-inflammatory: Jekyll and Hyde, the story continues / Conti P., Caraffa A., Kritas S.K., Ronconi G., Lessiani G., Toniato E., Theoharides T.C.// *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2017. – Vol. 31 (2). – P. 263-267.
33. Mast cells can promote the development of multiple features of chronic asthma in mice / Yu M., Tsai M., Tam S.Y., Jones C., Zehnder J., Gallii S.J. // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 1633-1641.
34. Mast cells in atopic dermatitis / Toshiaki Kawakami, Tomoaki Ando, Miho Kimura, Bridget S. Wilson, and Yuko Kawakami // *Curr Opin Immunol.* – 2009. – Vol. 21 (6). – P. 666-678.
35. McGee, H.S. Naturally Occurring and Inducible T-Regulatory Cells Modulating Immune Response in Allergic Asthma / McGee H.S., Agrawal D.K. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 211-225.
36. Melatonin reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma / Shin I.S., Park J.W., Shin N.R., Jeon C.M., Kwon O.K., Kim J.S., Kim J.C., Oh S.R., Ahn K.S. // *Immunobiology.* – 2014. – Vol. 219 (12). – P. 901-908.
37. MicroRNA regulation of type 2 innate lymphoid cell homeostasis and function in allergic inflammation / Singh P.B., Pua H.H., Happ H.C., Schneider C., von Moltke J., Locksley R.M., Baumjohann D., Ansel K.M. // *J Exp Med.* – 2017. – Vol. 214 (12). – P. 3627-3643.
38. Milojević, M. Low power laser biostimulation in the treatment of bronchial asthma / Milojević M., Kuruc V. // *Med Pregl.* – 2003. – Vol. 56 (9-10). – P. 413-418.
39. Milojević, M. The role of physical rehabilitation in the treatment of exudative pleurisy / Milojević M., Kuruc V. // *Med Pregl.* – 2004. – Vol. 57 (1-2). – P. 13-17.
40. Minimal requirements for IgE-mediated regulation of surface Fc epsilon RI / Borkowski T.A., Jouvin M.H., Lin S.Y., and Kinet J.P. // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 1290-1296.
41. Mittrucker, H.W. Heterogeneity in the Differentiation and Function of CD8 T-cells / Mittrucker H.W., Visekruna A., Huber M. // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* – 2014. – Vol. 62. – P. 449-458.
42. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review / Joos S., Miksch A., Szecsenyi J. [et al.]. *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – P. 453-462.
43. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma / Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. [et al.]. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 315-322.
44. Mori, O. Autologous whole blood intramuscular injection as a cure for chronic urticaria: report of a patient in whom intradermal injection of autolo-

- gous serum continued to cause a weal-and-flare response / O. Mori, T. Hashimoto // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140 (6). – P. 1192-1193.
345. Nam, Y.H. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens / Y.H. Nam, S.K. Lee // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 118, № 5. – P. 608-613.
 346. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. № 5. Suppl. – P. 194-198.
 347. Natural history of skin prick test reactivity: A 20-year prospective study of a random population sample of children and adolescents / Nielsen J. Schou [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – № 119(2). – P. 184-188.
 348. Nedeljković, M. Innovative approach to laser acupuncture therapy of acute obstruction in asthmatic children / Nedeljković M., Ljustina-Pribić R., Savić K. // *Med Pregl.* – 2008. – Vol. 61 (3-4). – P. 123-130.
 349. Neutralization of either IL-17A or IL-17F is sufficient to inhibit house dust mite induced allergic asthma in mice / Chenuet P., Fauconnier L., Madouri F., Marchiol T., Rouxel N., Ledru A., Mauny P., Lory R., Uttenhove C., van Snick J., Iwakura Y., di Padova F., Quesniaux V., Togbe D., Ryffel B. // *Clin Sci (Lond).* – 2017. – Vol. 131 (20). – P. 2533-2548.
 350. Newcomb, D.C. Th17-mediated inflammation in asthma / Newcomb D.C., Peebles R.S. // *Current Opinion in Immunology.* – 2013. – Vol. 25. – P. 755-760.
 351. New production of eosinophils and the corresponding TH1/TH2 balance in the lungs after allergen exposure in BALB/c and C57BL/6 mice / Lu Y., Sjöstrand M., Malmhäll C., Radinger M., Jeurink P., Lötvall J., Bossios A. // *Scand J Immunol.* – 2010. – Vol. 71 (3). – P. 176-185.
 352. Nikitin, A.V. Application of extremely high frequency (EHF) therapy as a method of complex therapy of the elderly patients with mixed form of bronchial asthma / Nikitin A.V., Esaulenko I.E., Shatalova O.L. // *Adv Gerontol.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 322-326.
 353. Obimbo, E.M. Allergic rhinitis and asthma – evidence for an association / E.M. Obimbo, M.E. Levin // *Curr. Allergy, Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 26. № 1. – P. 4-7.
 354. Oettgen, H.C. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections / Oettgen H.C., Geha R.S. // *The J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104. – P. 829-835.
 355. O'Leary, P.F. Food allergies / P.F. O'Leary, F. Shanahan // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 901-906.
 356. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children / Hill D.A., Siracusa M.C., Ruymann K.R., Tait Wojno E.D., Artis D., Spergel J.M. // *Allergy.* 2014. – Vol. 69 (5). – P. 674-677.

357. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data / Molimard M., Buhl R., Niven R., Le Gros V., Thielen A., Thirlwell J., Maykut R., Peachey G. // *Respir Med.* – 2010. – Vol. 104 (9). – P. 1381-1385.
358. Ortiz-Alvarez, O. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation / Ortiz-Alvarez O., Mikrogianakis A. // *Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee Paediatr Child Health.* – 2012. – Vol. 17 (5). – P. 251-262.
359. Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations / Gregory J. Czarnota, Kulleryo Hynynen, Inder Raj S. Makin // *Journal of ultrasound in medicine.* – 2012. – № 31. – P. 623-634.
360. Paliwal S. Mitragotri S. Therapeutic opportunities in biological responses of ultrasound // *Ultrasonics.* – 2008. – Vol. 48(4). – P. 271-278.
361. Patel, T.R. IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma / Patel T.R., Sur S. // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 42-49.
362. Physiotherapy in asthma-seeking consensus / R. Nowobilski [et al.] // *J Asthma.* – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 681-686.
363. Pharmacist-led intervention study to improve drug therapy in asthma and COPD patients / Ottenbros S., Teichert M., de Groot R., Griens F., Sodi-hardjo F., Wensing M., de Gier J.J. // *Int J Clin Pharm.* – 2014. – Vol. 36 (2). – P. 336-344.
364. Phenotypic and genotypic association of epithelial IL1RL1 to human TH2-like asthma / Traister R.S., Uvalle C.E., Hawkins G.A. [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135(1). – P. 92-99.
365. Piedimonte, G. Respiratory syncytial virus and asthma: speed-dating or long-term relationship? Current opinion in pediatrics. – 2013. – Vol. 3. – P. 344-349.
366. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children than 5 Years) 2014 (update). The GINA reports are available on www.ginasthma.org, 32p.
367. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children than 5 Years) 2015 (update). The GINA reports are available on www.ginasthma.org, P. 28.
368. Polymorphisms in the Fc epsilon RI beta promoter region affecting transcription activity: a possible promoter-dependent mechanism for association between Fc epsilon RI beta and atopy / C. Nishiyama [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – vol. 15, № 10. – P. 6458-6464.
369. Predictive value of respiratory symptoms for the diagnosis of pollen-induced seasonal asthma among children and adults in Inner Mongolia / Ma T.T. [et al.]. // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 4, № 13. – P. 967-974.
370. Prospective utility of therapeutic ultrasound in dentistry-Review with recent comprehensive update / Rai S. [et al.] // *Adv Biomed Res.* – 2012. – Vol. 1. – P. 47.

371. Raissy, H. Personalized Medicine in Preschool Children with Asthma / Raissy H., Blake K. // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* – 2017. – Vol. 30 (4). – P. 260-262.
372. Regulatory CD4⁺CD25⁺ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma / Shi H.Z., Li S., Xie Z.F. [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113. – 172-178.
373. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study / R. Shaaban [et al.]. // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 1049-1057.
374. Role of Tyk-2 in Th9 and Th17 cells in allergic asthma / Übel C., Graser A., Koch S., Ralf J., Hans A. Lehr, Mathias Müller, and Susetta Finotto // *Sci Rep.* – 2014. – №4. – P. 58-65.
375. Rothenberg, M.E. Advances in mechanisms of allergic disease in 2016 / Rothenberg M.E., Saito H., Peebles R.S. Jr. // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 140(6). – P. 1622-1631.
376. Sacaguchi, S. Immunologic self-tolerance maintained by activated T-cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25) / S. Sacaguchi, N. Sacaguchi, M. Asano // *J. Immunol.* – 1995. – № 155. – P. 1151-1164.
377. Sacaguchi, S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 531-562.
378. Saffar, A.S. The molecular mechanisms of glucocorticoids-mediated neutrophil survival / Saffar A.S., Ashdown H., Gounni A.S. // *Current Drug Targets.* – 2011. – Vol. 12. – P. 556-562.
379. Sánchez-García, S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice / S. Sánchez-García, A. Habernau Mena, S. Quirce // *Eur Clin Respir J.* – 2017. – Vol. 9, № 4(1).
380. Sayed, el S.O. Comparison of the effect of multi-wavelength light produced by a cluster of semiconductor diodes and of each individual diode on mast cell number and degranulation in intact and injured skin / Sayed el S.O., Dyson M. // *Lasers Surg Med.* – 1990. – Vol. 10 (6). – P. 559-568.
381. Segmental bronchoprovocation in AR patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa / G.J. Braunstahl [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 858-865.
382. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype / Amelink M., de Groot J.C., de Nijs S.B., Lutter R., Zwinderman A.H., Sterk P.J., ten Brinke A., Bel E.H. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 132 (2). – P. 336-341.
383. Schroeder, J.T. Activation of Human Basophils by A549 Lung Epithelial Cells Reveals a Novel IgE-Dependent Response Independent of Allergen / Schroeder J.T., Bieneman A.P. // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 199 (3). – P. 855-865.
384. Shakib, F. In vitro basophile histamine – releasing activity of circulating IgG1 and IgG4 autoanti – IgE antibodies from asthma patients and the demonstration that anti – IgE modulates allergen – induced basophile activa-

- tion / F. Shakib, S.J. Smith // J. Clin. Exp. Allergy. – 1994. – Vol. 24. – P. 270-275.
85. Shaik, S.S. Short-term sensory and cutaneous vascular responses to therapeutic ultrasound in the forearms of healthy volunteers / S.S. Shaik, MacDermid J.C., Birmingham T., Grewal R., Farooq B. // J. Ther Ultrasound. – 2014. – Vol. 2. – P. 2-10.
86. Singh, A.K. Role of PD-L1 and PD-L2 in allergic diseases and asthma / Singh A.K., Stock P., Akbari O. // Allergy. – 2011. – Vol. 66. – P. 155-162.
87. Sittka, A. Asthma phenotyping, therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? / Sittka A., Vera J, Lai X, Schmeck B.T. // *Pediatr Res.* – 2013. – Vol. 73. – P. 543-552.
88. Small interfering RNAs targeted to interleukin-4 and respiratory syncytial virus reduce airway inflammation in a mouse model of virus-induced asthma exacerbation. Khatov M.R., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A. [et al.] // *Human gene therapy.* – 2014. – Vol. 7. – P. 642-650.
89. Wambre, E. Specific immunotherapy modifies allergen-specific CD4(+) T-cell responses in an epitope-dependent manner / Wambre E., DeLong J.H., James E.A. [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133 (3). – P. 872-879.
90. Spirometry in Asthma Care: A Review of the Trends and Challenges in Pediatric Practice / Ayuk A.C. [et al.] // *Clin Med Insights Pediatr.* – 2017. – Vol. 19, № 11.
91. Sputum basophils are increased in eosinophilic asthma compared with non-eosinophilic asthma phenotypes / Brooks C.R., van Dalen C.J., Hermans I.F., Gibson P.G., Simpson J.L., Douwes J. // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72 (10). – P. 1583-1586.
92. Surfaces and interfacial water: Evidence that hydrophilic surfaces have long-range impact / Zheng J.M., Chin W.C., Khijniak E., Khijniak E.Jr., Pollack G.H. // *Adv Colloid Interface Sci.* – 2006. – № 127 (1). – P. 19-27.
93. Surface antigens on eosinophils in bronchial asthma and eosinophilic pneumonia / Sakamoto S., Oki K., Takahashi H., Arakawa Y., Sugita H., Kawabata Y., Takeuchi K., Tomichi N. // *Int Arch Allergy Immunol.* – 1995. – Vol. 108. – P. 6-8.
94. Tabatabaian, F. Biologic and New Therapies in Asthma / Tabatabaian F., Ledford D.K., Casale T.B. // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2017. – Vol. 37 (2). – P. 329-343.
95. Tafur, J. Low-Intensity Light Therapy: Exploring the Role of Redox Mechanisms / Tafur J., Mills P. // *J. Photomed Laser Surg.* – 2008. – Vol. 26 (4). – P. 323-328.
96. Teppone, M. Extremely high-frequency therapy in oncology / Teppone M., Avakyan R. // *J Altern Complement Med.* – 2010. – Vol. 16, № 11. – P. 1211-1216.

397. TGF-beta requires CTLA-4 early after T-cell activation to induce FoxP3 and generate adaptive CD4+CD25+ regulatory cells / Zheng S.G., Wang J.H., Stohl W. [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176 (6). – P. 3321-3329.
398. The association of atopy with again of function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor / Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1720-1725.
399. The chemokines secretion and the oxidative stress are targets of low-level laser therapy in allergic lung inflammation / Costa Carvalho J.L., de Brito A.A., de Oliveira A.P., de Castro Faria Neto H.C., Pereira T.M., de Carvalho R.A., Anatriello E., Aimbire F. // *J Biophotonics.* – 2016. – Vol. 9 (11-12). – P. 1208-1221.
400. The effect of inhaled budesonide and formoterol on bronchial remodeling and MRCT features in young asthmatics / Capraz F., Kunter E., Cermik H., Ilvan A., Pocan S. // *Lung.* – 2007. – Vol. 185, N.2. – P. 89-96.
401. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59, №5. – P. 469-478.
402. T-Helper Type 2 Cells Direct Antigen-Induced Eosinophilic Skin Inflammation in Mice / Kaminuma O., Nishimura T., Kitamura N., Saeki M., Hiroi T., Mori A. // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 77-82.
403. The microbiology of asthma / Edwards M.R., Bartlett N.W., Hussell T. [et al.] // *Nature Reviews Microbiology.* – 2012. – Vol. 7. – P. 459-471.
404. Therapeutic Ultrasound Promotes Reperfusion and Angiogenesis in a Rat Model of Peripheral Arterial Disease / B. Nazer, Ghahghaie F., Kashima R., Khokhlova T., Perez C., Crum L., Matula T., Hata A. // *Circ J.* – 2015. – Vol. 79 (9). – P. 2043-2049.
405. The role of CD4+ and CD8+ T cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis / Saint-Mezard P., Berard F., Dubois B. [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 131-138.
406. The Role of Lymphocytes in the Pathogenesis of Asthma and COPD / Baraldo S., Lokar Oliani K., Turato G., Zuin R., Saetta M. // *Curr Med Chem.* – 2007. – Vol. 14 (21). – P. 2250-2256.
407. Th-17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17 cytokines during asthma / Halwani R., Sultana A., Vazquez-Tello A., Jamhawi A., Al-Masri A.A., Al-Muhsen S. // *J Asthma.* – 2017. – Vol. 54 (9). – P. 893-904.
408. The Role of Lymphocytes in the Pathogenesis of Asthma and COPD / Baraldo S., Lokar Oliani K., Turato G., Zuin R., Saetta M. // *Curr Med Chem.* – 2007. – Vol. 14 (21). – P. 2250-2256.
409. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control / J. Clatworthy [et al.] // *PrimCare Respir J.* – 2009. – Vol. 18. – P. 300-305.

410. Transcutaneous immunotherapy via laser-generated micropores efficiently alleviates allergic asthma in Phl p 5-sensitized mice / Bach D., Weiss R., Hessenberger M., Kitzmueller S., Weinberger E.E., Krautgartner W.D., Hauser-Kronberger C., Boehler C., Thalhamer J., Scheibelhofer S. // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67 (11). – P. 1365-1374.
411. T-regulatory lymphocytes, atopy and asthma: a new concept in three dimensions / Mamessier E., Botturi K., Vervloet D., Magnan A. // *Rev. Mal. Respir.* – 2005. – Vol. 22. – P. 305-311.
412. Turner, H. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc RI / Turner H., Kinet J.-P. // *Nature*. – 1999. – Vol. 402, No. 6760. – Suppl. «Allergy and Asthma». – P. B24-B30.
413. Ultrasound field characterization and bioeffects in multiwell culture plates / U.S. Patel, Ghorayeb S.R., Yamashita Y., Atanda F., Walmsley A.D., Scheven B.A. // *J Ther Ultrasound*. – 2015. – Vol. 30. – P. 3-8.
414. Uncontrolled asthmatics have increased FcεRI+ and TGF-β-positive MCTC mast cells and collagen VI in the alveolar parenchyma / Andersson C.K., Weitoft M., Rydell-Törmänen K., Björner L., Westergren-Thorsson G., Erjefält J.S. // *Clin Exp Allergy*. – 2018. – Vol. 48 (3). – P. 266-277.
415. Untangling asthma phenotypes and endotypes / Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. // *Allergy*. – 2012. – Vol. 7. – P. 835-846.
416. Uwaezuoke, S.N. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease / Uwaezuoke S.N., Ayuk A.C., Eze J.N. // *J Asthma Allergy*. – 2018. – Vol. 11. – P. 11-18.
417. Wang, Y.H. The potential role of interleukin-17 in severe asthma / Wang Y.H., Wills-Karp M.S. // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2011. – Vol. 11. – P. 388-394.
418. Weissler, J.C. Eosinophilic Lung Disease // *Am J Med Sci*. – 2017. – Vol. 354 (4). – P. 339-342.
419. Wenzel, S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat Med*. – 2012. – Vol. 18 (5). – P. 716-725.
420. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children / Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D. [et al.]. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 7. – P. 667-672.
421. Which CD8+ T-cells in asthma? Attacking or defending? / Baraldo S., Turato G., Cosio M.G., Saetta M. // *Eur Respir J*. – 2016. – Vol. 48 (2). – P. 287-290.
422. Zhang D., miR-192 suppresses T follicular helper cell differentiation by targeting CXCR5 in childhood asthma / Zhang D., Wu Y., Sun G. *Scand J Clin Lab Invest*. – 2018. – Vol. Vol. 28. – P. 1-7.
423. Zuśka-Prot, M. Effect of inhaled and systemic glucocorticoid treatment on CD4+ regulatory and effector T cells in a mouse model of allergic asthma /

Zuška-Prot M., Mašlanka T. // Int Immunopharmacol. – 2017. – Vol. 45. – P. 98-109.

Научное издание

АСИРЯН Елена Геннадьевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕ-
НИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Монография

Редактор Е.Г. Асирян

Технический редактор И.А. Борисов

Корректор Е.Г. Асирян

Компьютерная верстка Е.Г. Асирян

Подписано в печать 10.05.2018 Формат бумаги 64х84/16. Бумага типограф-
ская №2.

Ризография. Усл. печ. л. 14,12. Уч.-изд. л. 15,19. Тираж 100. Заказ
465.

Издатель и полиграфическое исполнение:

УО "Витебский государственный медицинский университет"

ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

пр. Фрунзе, 27, 210602, Витебск